



TARTU RIIKLIKU ÜLIKOOLI TOIMETISED
УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ
ТАРТУСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА

ALUSTATUD 1893. a.

VIHİK 171 ВЫПУСК

ОСНОВАНЫ в 1893 г.

ARSTITEADUSLIKKE TÖID
ТРУДЫ ПО МЕДИЦИНЕ
X

FTISIAATRIA KÜSIMUSI
ВОПРОСЫ ФТИЗИАТРИИ



TARTU 1965

Per
A-1169-171
TARTU RIIKLIKU ÜLIKOOLI TOIMETISED
УЧЕННЫЕ ЗАПИСКИ
ТАРТУСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА
ALUSTATUD 1893. a. VIINIK 171 ВЪПЪСК ОСНОВАНЫ в 1893 г.

ARSTITEADUSLIKKE TÖID
ТРУДЫ ПО МЕДИЦИНЕ



FTISIAATRIA KÜSIMUSI
ВОПРОСЫ ФТИЗИАТРИИ

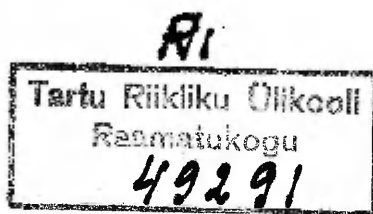
TARTU 1965

Redaktsioonikolleegium:

G. Kingisepp, K. Kõrge, A. Lenzner, A. Linkberg, B. Luik,
K. Põldvere, E. Raudam, J. Saarma, H. Sillastu (vastutav toi-
metaja), L. Tähepõld.

Редакционная коллегия:

Г. Кингисепп, К. Кырге, А. Ленцнер, А. Линкберг, Б. Луйк,
К. Пыльдвере, Э. Раудам, Ю. Саарма, Х. Силласту (отв. ре-
дактор), Л. Тяхепыльд.



ПРЕДИСЛОВИЕ

Успехи противотуберкулезной борьбы существенно зависят от успехов науки. В научно-исследовательской работе в области туберкулеза принимают участие и научные работники нашей республики. В основном это коллективы медицинского факультета Тартуского государственного университета, Эстонского института клинической и экспериментальной медицины АМН СССР и Республиканского противотуберкулезного диспансера. Представление об исканиях, стремлениях и результатах их работы по вопросам фтизиатрии и дает сборник «Трудов по медицине — X».

Усилилась связь и расширился контакт с другими коллективами Советского Союза, Финляндии и Польской Народной Республики. Об этом свидетельствует также сотрудничество ученых этих стран в настоящем сборнике. Хотелось бы надеяться, что в будущем это сотрудничество еще больше расширится и улучшится.

Редакционная коллегия

О ПРИМЕНИМОСТИ ЗАРАЖЕННЫХ ИНТРАТЕСТИКУЛЯРНО МОРСКИХ СВИНОК В КАЧЕСТВЕ МОДЕЛИ ДЛЯ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ОПЫТОВ С ФТИВАЗИДОУСТОЙЧИВЫМИ МИКОБАКТЕРИЯМИ ТУБЕРКУЛЕЗА

Э. И. Тюри, М. Э. Тюри, М. А. Селп, Х. Х. Кару

Кафедра микробиологии (зав. — доц. А. А. Ленцнер) медицинского
факультета Тартуского государственного университета

На основании литературных данных, развитие устойчивости микобактерий туберкулеза к какому-либо одному химиотерапевтическому препарату снижает эффективность лечения и другими препаратами, к которым микробы *in vitro* остаются чувствительными (1). Это заставляет продолжать исследования туберкулостатического действия лечебных препаратов на экспериментальный туберкулез, вызванный устойчивыми штаммами.

При проведении соответствующих опытов с фтивазидоустойчивыми штаммами возникают трудности вследствие их пониженной вирулентности для морских свинок (2, 3, 4, 5, 6). Восприимчивость морских свинок к фтивазидоустойчивым микобактериям туберкулеза можно повысить при помощи интратестикулярного метода заражения. Как показывают данные Э. И. Тюри и М.-Э. Сильд (7), этот метод позволяет вызывать у морских свинок генерализованный туберкулез фтивазидоустойчивыми штаммами уже на 15 день после заражения.

Задачей настоящей работы было изучение применимости названного метода для определения туберкулостатической активности препаратов первого и второго ряда.

Материал и методика

Работа проводилась на 30 морских свинках. Подопытные животные заражались интратестикулярно выделенным из мокроты штаммом *M. tuberculosis*, устойчивым к 50 мкг/мл фтивазида. Доза заражения составляла $2 \cdot 10^{-3}$ мг культуры (влажный вес).

Для лечения подопытных животных применяли фтивазид, стрептомицин, циклозерин, этоксид и этионамид. Суточные дозы этих препаратов на 1 кг веса подопытных животных были следующие: 25 мг фтивазида, 25 000 ЕД стрептомицина, 250 мг циклозерина, 50 мг этоксида и 15 мг этионамида. Стрептомицин вводили морским свинкам внутримышечно, все остальные препараты в смеси с киселем посредством зонда через рот. Лечение подопытных животных начали на следующий день после заражения. Препараты вводили 1 раз в сутки в течение 20 дней. Каждым препаратом лечили 5 морских свинок. Такое же количество подопытных животных составляло контрольную группу. По 2 морских свинки из каждой группы забивали на 15 и 20 дни и 1 — на 30 день после заражения.

Макроскопическое туберкулезное поражение органов подопытных животных оценивали числовыми показателями от 0,5 до 4, причем максимальный индекс поражения для одной свинки мог быть 18.

Достоверность различия макроскопического туберкулезного поражения у леченных морских свинок и контрольной группы проверяли статистически при помощи критерия χ^2 (8). Недостовой считалась нулевая гипотеза, если ее вероятность $P < 0,05$.

Для патологогистологических исследований кусочки легких, печени и селезенки, а также одно яичко подопытных животных фиксировали по Штыве и заливали в целлоидин-парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также гематоксилином и пикрофуксином по ван Гизону.

Результаты

Генерализованный туберкулез у морских свинок контрольной группы развивался уже на 15 день после заражения (табл. 1).

Туберкулезные поражения были наиболее значительными в яичках, селезенке и печени. Так, при патологогистологическом исследовании яички всех морских свинок контрольной группы были охвачены туберкулезным процессом. Семенные канальцы яичек были облитерированы или сильно деформированы. Ткань в основном состояла из эпителиоидных и гистиоцитарных клеток, а также клеток Лейдига. В центральной части более крупных туберкулезных очагов отмечался некробиоз или казеоз. В селезенке и печени наблюдалось множество мелких милиарных эпителиоидных бугорков. В легких преобладали параспецифические изменения.

Сопоставление результатов контрольной группы с соответствующими данными у леченных морских свинок показывает,

Таблица 1

Индексы макроскопического туберкулезного поражения леченных морских свинок и контрольной группы

Срок опыта (в днях)	Контроль	Фтивазид	Циклозерин	Стрептомицин	Этоксид	Этионамид
15	9,5	8,0	5,0	2,0	0,5	1,0
15	7,5	9,5	7,5	3,0	3,0	2,0
20	12,0	6,5	9,0	1,5	2,0	4,0
20	8,0	9,5	7,0	3,0	1,0	2,0
30	9,5	5,5	8,0	1,5	3,5	3,0
\bar{X}	9,3	7,8	7,3	2,2	2,0	2,4
P		$> 0,05$	$> 0,05$	$< 0,01$	$< 0,01$	$< 0,01$

Примечание: \bar{X} — среднее арифметическое
P — достоверность

что изучаемая модель позволяет выявить различную туберкулоустойчивость отдельных препаратов первого и второго ряда. Так, индексы макроскопического туберкулезного поражения морских свинок, леченных стрептомицином, этоксином и этионамидом, были в среднем в 3—4 раза ниже по сравнению с контрольной группой ($P < 0,01$). Гистологически отмечались туберкулезные изменения во внутренних органах только у некоторых подопытных животных. Тубулярное строение яичек было сохранено. Под белковой оболочкой и в интертубулярной ткани наблюдались единичные мелкие и средней величины туберкулезные очаги.

Фтивазид и циклозерин не препятствовали развитию генерализованного туберкулеза подопытных животных. Индексы макроскопического туберкулезного поражения таких морских свинок были близки к индексам контрольной группы ($P > 0,05$). Следует отметить, что, и по данным К. В. Кузнецовой с сотрудниками (9), В. Т. Карасевой (10) и др., фтивазид не дает результатов при лечении подопытных животных, зараженных фтивазидоустойчивыми штаммами.

Слабое лечебное действие циклозерина на экспериментальный туберкулез описывают Conzelman и Jones (11) и Walter (12).

Указанное объясняется быстрым выделением циклозерина из организма подопытного животного.

Из результатов настоящей работы можно сделать вывод, что зараженные интратестикулярно морские свинки являются хорошей моделью для химиотерапевтических опытов с фтивазидоустойчивыми микобактериями туберкулеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kreis, B. — Bull. Un. int. Tuberc., 1963, 33, 72—99.
2. Meissner, G. — Beitr. Klinik Tuberk., 1953, 110, 219—226.
3. Meissner, G. — Beitr. Klinik Tuberk., 1954, 110, 538—546.
4. Meissner, G., Bönick, R. — Beitr. Klinik Tuberk., 1957, 116, 501—514.
5. Каграманов, А. И. — Пробл. туб., 1960, 6, 3—8.
6. Клебанова, А. А. — Пробл. туб., 1961, 2, 64—72.
7. Тюри, Э. И., Сильд, М. Э. — Пробл. туб., 1964, 2, 71—74.
8. Ашмарин, И. П., Воробьев, А. А. — Статистические методы в микробиологических исследованиях. Ленинград, 1962.
9. Кузнецова, К. В., Черниговская, Н. Н., Удилова, Н. Н. — Пробл. туб., 1963, 8, 62—66.
10. Карасева, В. Т. — Изучение действия фтивазида на туберкулезную палочку. Канд. дисс. Ташкент, 1956.
11. Conzelmann, G. M., Jones, R. K. — Am. Rev. Tuberc., 1956, 74, 802—806.
12. Walter, M. — Bull. Un. int. Tuberc., 1960, 30, 350—366.

INTRATESTIKULAARSELT NAKATATUD MERISIGADE KASUTAMISEST MUDELINA KEMOTERAPEUTILISTEKS KATSETEKS FTIVASIIDIRESISTENTSETE TUBERULOOSI-TEKITAJATEGA

E. Türi, M. Türi, M. Sepp, H. Karu

Resümee

Katsed tehti 30 meriseal, kes nakatati 50 mkg/ml ftivasiidi suhtes resistentse *M. tuberculosis*'e tüvega annuses 2×10^{-3} mg intratestikulaarselt.

Merisigu raviti ftivasiidi, streptomütsiini tsükloseriini, etoksüüdi ja etioonamiidiga. Preparaatide ööpäevased annused katseloomale 1 kg kehakaalu kohta olid järgmised: ftivasiidi 25 mg, streptomütsiini 25 000 TÜ, tsükloseriini 250 mg, etoksüüdi 50 mg ja etioonamiidi 15 mg. Iga preparaadiga raviti 5 merisiga 20 päeva vältel pärast nakatamist. Sama arv katseloomi moodustas kontrollrühma. Igast rühmast surmati kaks merisiga 15. ja 20. ning üks 30. päeval pärast nakatamist.

Kontrollrühma merisigadel kujunes juba 15. päevaks välja generaliseerunud tuberkuloos.

Streptomütsiini, etoksüüdi ja etioonamiidiga ravitud merisigade makroskoopilise tuberkuloosse kahjustuse indeksid olid 3—4 korda väiksemad kontrollrühmaga võrreldes ($P < 0,01$).

ftivasiid ja tsükloseriin ei takistanud merisigadel generaliseerunud tuberkuloosi väljakujunemist ($P > 0,05$).

Töö tulemustest selgub, et intratestikulaarselt nakatatud merisead on heaks mudeliks kemoterapeutilistes katsetes ftivasiidiresistentsete tuberkuloositekitajatega.

ON THE USE OF GUINEA PIGS INOCULATED INTRATESTICULARLY AS A MODEL FOR CHEMOTHERAPEUTIC EXPERIMENTS WITH PHTHIVAZIDE-RESISTANT TUBERCLE BACILLI

E. Türi, M. Türi, M. Sepp, H. Karu

S u m m a r y

The experiments were carried out on 30 guinea pigs inoculated intratesticularly in a dose of 2×10^{-3} mg with a strain of *Mycobacterium tuberculosis* resistant to 50 mcg per ml of phthivazide.

The guinea pigs were treated with phthivazide, streptomycin, cycloserine, aethoxyde and ethionamide. The doses of the drug per kg of the animal were: phthivazide — 25 mg, streptomycin — 25 000 U, cycloserine — 250 mg, aethoxyde — 50 mg and ethionamide — 15 mg. 5 guinea pigs were treated with each preparation during 20 days after the inoculation. The control group consisted of the same number of animals. From each group 2 guinea pigs were killed on the 15th and 20th day and one on the 30th day after the inoculation.

In guinea pigs of the control group a generalized tuberculosis was already formed by the 15th day.

In guinea pigs treated with streptomycine, aethoxyde and ethionamide the indices of the macroscopic tuberculous lesions were 3 to 4 times lesser than those in control animals ($P < 0.01$).

Phthivazide and cycloserine did not have any effect on the formation of the generalized tuberculosis ($P > 0.05$).

The results of the investigation reveal that the guinea pigs inoculated intratesticularly are a good model for chemotherapeutic experiments with tubercle bacilli resistant to phthivazide.

О ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ БОЛЬНЫХ, ЛЕЧЕННЫХ ФТИВАЗИДОМ

Э. И. Тюри, А. Э. Барло

Кафедра микробиологии (зав. — доц. А. А. Ленцнер) медицинского факультета Тартуского государственного университета

На основании литературных данных, выделение возбудителей туберкулеза от больных при лечении ГИНК и производными его (фтивазид и др.) часто связано с трудностями. Это объясняется понижением способности микробов к росту на искусственных питательных средах и падением их вирулентности для подопытных животных (1, 2, 3, 4, 5).

Nonl (6) и Türi (7) для выделения из патологического материала возбудителей туберкулеза рекомендуют использовать интратестикулярное заражение морских свинок, что дает положительный результат уже через 10—15 суток. В доступной нам литературе, однако, мы не нашли работ о применении этого метода заражения подопытных животных для выделения возбудителей туберкулеза от леченных фтивазидом больных.

Задачей настоящей работы было сравнительное изучение чувствительности различных методов лабораторной диагностики туберкулеза у больных, леченных фтивазидом.

Материал и методика

В работе исследовался патологический материал, полученный от 33 больных, леченных фтивазидом в течение от 1 месяца до 1 года: 22 мокроты, 2 промывные воды бронхов, 4 пунктата из абсцессов, 3 мочи и 2 спермы.

Из каждого материала методом флотации приготавливались препараты, делались посевы в 2 пробирки с яично-аспарагиновой средой (среда МА) (8) и заражались 2 морские свинки: одна — подкожно, другая — интратестикулярно. Первая из них была забита на 40, а вторая — на 10 или 15 сутки.

Туберкулезные поражения органов морских свинок определялись макроскопически и по окрашенным гематоксилин-эозином патологогистологическим препаратам. У зараженных интратестикулярно морских свинок исследовали патологогистологически и одно яичко, окрашивая препараты как гематоксилин-эозином, так и по Циль-Нильсену. Из другого яичка делались посевы в 2 пробирки со средой МА, готовились препараты методом флотации и препараты из полученного при центрифугировании осадка. Препараты окрашивались по Циль-Нильсену и аурамин-ом для люминесцентно-микроскопического исследования.

Результаты

Туберкулезные микобактерии в материале от больных были обнаружены микроскопически в 6 и бактериологически в 7 случаях. У зараженных подкожно морских свинок туберкулез диагностировали в 8, а у зараженных интратестикулярно — в 18 случаях.

Следует подчеркнуть, что у зараженных интратестикулярно подопытных животных туберкулез диагностировали значительно чаще и быстрее, чем у зараженных подкожно.

У зараженных подкожно морских свинок туберкулезные поражения на вскрытии были наиболее резко выражены в месте введения материала, в паховых лимфатических узлах, печени и селезенке. Это подтвердило и патологогистологическое исследование. Только у 2 морских свинок в макроскопически непораженной селезенке патологогистологически были обнаружены типичные эпителиоидные бугорки.

У подопытных животных, зараженных интратестикулярно, на вскрытии наблюдали умеренное увеличение яичек и в единичных случаях беловатый казеозный очаг на месте введения материала. Внутренние органы обычно были без изменений. В единичных случаях отмечалась умеренно увеличенная гранулярная селезенка. Такую относительно небольшую патологию можно, по-видимому, объяснить непродолжительностью опыта.

В препаратах из яичек возбудители туберкулеза обнаруживались более часто при люминесцентно-микроскопическом исследовании полученного при центрифугировании осадка. Так, возбудители туберкулеза в окрашенных по Циль-Нильсену препаратах были обнаружены в 6, а в окрашенных аурамин-ом препаратах — в 8 случаях.

В посевах из яичек на среду МА возбудители туберкулеза были выделены в 6 случаях.

При патологогистологическом исследовании яичек были получены положительные результаты в 17 случаях, то есть значительно чаще, чем при других методах исследования.

Туберкулезный процесс локализовался в яичках обычно в интратубулярной ткани. Уже на 10 день после заражения преваляровал пролиферативный воспалительный процесс, который выражался в увеличении числа гистиоцитарных клеток и клеток Лейдига. Часто встречались эпителиоидные клетки вместе с особенно характерными для туберкулеза гигантскими клетками. По соседству с туберкулезными очагами сперматогенез прекращался и герминативные клетки погибали. Сохранялись лишь опорные клетки Сертоля.

В окрашенных по Циль-Нильсену срезах яичек в части слушаев обнаруживались громадные количества возбудителей туберкулеза, находившиеся главным образом внутриклеточно.

Полученные в работе результаты позволяют рекомендовать интратестикулярный метод заражения морских свинок при исследовании туберкулезных больных, леченных фтивазидом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Canetti, G., Grosset, J. — Rev. Tuberc., 1956, 20, 11—12.
2. Reinisch, E. H., Kaufmann, W. — Am. Rev. Resp. Dis., 1961, 84, 451—453.
3. Meissner, G. — Beitr. Klinik Tuberk., 1955, 113, 280—291.
4. Каграманов, А. И. — Пробл. туб., 1960, 6, 3—8.
5. Клебанова, А. А. — Пробл. туб., 1961, 2, 64—72.
6. Hõpl, I. — Cas. lek čes., 1925, 728. Цит.: Zbl. Bakt. I Ref., 1926, 81, 16.
7. Türi, E. — Nõuk. Eesti Tervish., 1960, 4, 16—20.
8. Лаанес, С., Таллмейстер, Э. — Лабор. дело, 1958, 2, 34—36.

TUBERKULOOSI LABORATOORSETE DIAGNOOSIMIS-MEETODITE TUNDLIKKUSEST FTIVASIIDIGA RAVITUD HAIGETE UURIMISEL

E. Türi, A. Barlo

Resümee

Töös kasutati 1 kuu kuni 1 aasta vältel ftivasiidiga ravitud tuberkuloosihaigeilt saadud patoloogilist materjali. Uuritud 33 materjalis leiti tuberkuloositekitajaid mikroskoopiliselt 6 ja bakterioloogiliselt 7 juhul. Subkutaanselt nakatatud merisigade uurimisel saadi positiivseid tulemusi 8 juhul. Intratestikulaarselt nakatatud merisigade abil diagnoositi tuberkuloosi aga 18 juhul. On oluline, et uuritava patoloogilise materjali intratestikulaarsel süstimisel saadi positiivne vastus juba 10. või 15. päeval pärast nakatamist.

Töö tulemuste põhjal võib soovitada kasutada merisigade intratestikulaarset nakatamist ftivasiidiga ravitud haigete uurimisel.

ON THE SENSITIVITY OF LABORATORY METHODS OF DIAGNOSING TUBERCULOSIS IN THE INVESTIGATION OF PATIENTS TREATED WITH PHTHIVAZIDE

E. Türi, A. Barlo

Summary

The authors investigated pathological material received from patients treated with phthivazide from 1 month up to 1 year. Of the materials investigated, tubercle bacilli were found microscopically in 6 and bacteriologically in 7 cases. In the case of the subcutaneous inoculation of guinea pigs, positive results were obtained in 8 animals, but in 18 animals when the inoculation was intratesticular. It was remarkable that a positive result was achieved already on the 10th or 15th day after the intratesticular inoculation.

In the light of the results obtained, the authors recommend intratesticular inoculation for the investigation of patients treated with phthivazide.

ВИРУЛЕНТНОСТЬ ВЫСОКОУСТОЙЧИВЫХ К СТРЕПТОМИЦИНУ ШТАММОВ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА

Л. Э. Яннус

Эстонский институт экспериментальной и клинической медицины АМН СССР
(дир. — проф. П. А. Боговский)

В связи с широким применением при лечении туберкулеза химиотерапевтических препаратов и антибиотиков резко изменились морфологические и биологические свойства микобактерий туберкулеза. Изменилась также и вирулентность штаммов микобактерий туберкулеза, выделенных от больных, лечившихся антибактериальными препаратами.

Вирулентность не является постоянным свойством микроба, она — результат большого числа разнообразных факторов и выражает лишь способность данного штамма микроба размножаться и вызывать заболевание при определенных условиях (1).

В литературе укоренилось общее мнение, что ГИНК-устойчивые штаммы БК обладают пониженной вирулентностью (2, 3, 4), а стрептомициноустойчивые штаммы БК сохраняют свои вирулентные свойства (5, 6, 7). Имеются данные отдельных авторов (8, 9) относительно пониженной вирулентности отдельных штаммов микобактерий туберкулеза с высокой устойчивостью к стрептомицину.

Вопрос о степени вирулентности выделяемых больными лекарственноустойчивых микобактерий туберкулеза приобретает большое значение с эпидемиологической точки зрения в связи с тем, что все большее количество больных, главным образом с фиброзно-кавернозными формами легочного туберкулеза, выделяет именно микобактерии указанного рода. Немалый интерес имеет этот вопрос также для теории механизма действия антибактериальных препаратов и для практики лечения туберкулезных больных этими препаратами.

В Эстонской ССР у больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких количество стрептомициноустойчивых штаммов БК достигает 84% (10). У многих из них туберкулезный про-

цесс имеет прогрессирующий характер и не поддается лечению даже другими химиоантибиотиками. Исходя из сказанного, мы считали необходимым изучить вирулентность штаммов БК с различной степенью устойчивости к стрептомицину.

Определение вирулентности проводили на морских свинках, как наиболее чувствительных к туберкулезу. Была проверена вирулентность 23 штаммов микобактерий туберкулеза, имеющих различную стрептомициноустойчивость. Все изучаемые штаммы были чувствительными к фтивазиду и ПАСК. Названные штаммы были выделены из мокроты больных очаговым, диссеминированным или фиброзно-кавернозным туберкулезом легких в 2 бактериологических лабораториях противотуберкулезных учреждений города Таллина.

Стрептомициноустойчивость изучаемых штаммов микобактерий туберкулеза была следующая: к 5 мкг/мл стрептомицина у трех штаммов — № 4047, 5264, 6183; к 100 мкг/мл у трех штаммов — № 660, 4297, 6243; к 500 мкг/мл у одного штамма — № 2125; к 1000 мкг/мл у шести штаммов — № 715, 1762, 4655, 4895, 5573, 5962; к 5000 мкг/мл у шести штаммов — № 1385, 2090, 3342, 4767, 5121, 5962 и к 10000 мкг/мл у четырех штаммов БК — № 1399, 1788, 1800, 1865.

В качестве контроля использовали лабораторный штамм микобактерий туберкулеза Н37R₀ с известной вирулентностью и чувствительный к стрептомицину, фтивазиду и ПАСК.

Mitchison (11) считает, что при определении вирулентности лекарственноустойчивых микобактерий необходимо использовать популяции, состоящие из клеток одинаковой степени устойчивости. Нами также соблюдался этот методологический принцип и применялись для заражения культуры микобактерий туберкулеза, выращенные на среде, содержащей предельно высокую концентрацию стрептомицина. Стрептомициноустойчивость каждого штамма многократно проверялась.

Опыты проводились на 72 морских свинках весом 350—450 г. Животные были заражены культурой микобактерий туберкулеза в дозе 0,01 или 0,5 мг подкожно в правую паховую область. Каждым штаммом было заражено по 3 животных. Наши предварительные опыты показали, что различные дозы (0,01 или 0,5 мг) культуры БК, применяемые нами для заражения, не оказывали существенного влияния на окончательный результат определения вирулентности.

Морские свинки умерли или были умерщвлены декапитацией через 1—5 месяцев после заражения. На вскрытии животных для патогистологического исследования были взяты кусочки ткани из правых паховых лимфатических узлов, печени, селезенки, легких и трахеобронхиальных лимфатических узлов. Целлоидиновые срезы окрашивали гематоксилин-эозином и гематоксилин-пикрофуксином по ван Гизону.

На основании данных макро- и микроскопического исследований рассчитали средний индекс поражения органов морских свинок отдельно для каждого штамма. При расчетах пользовались несколько измененной схемой Ю. К. Вейсфейлера и Е. Н. Лещинской (12). В отличие от вышеуказанных авторов, мы сопоставляли данные макро- и микроскопии. Максимальный средний индекс поражения может быть равен 22.

В нижеследующей таблице 1 приведены средние индексы поражения органов морских свинок для каждого изученного штамма.

Таблица 1

Средние индексы поражения

№№ штаммов	Устойчи- вость к стрепто- мицину в мкг/мл	Средний индекс пораже- ния	№№ штаммов	Устойчи- вость к стрепто- мицину в мкг/мл	Средний индекс пораже- ния
<i>H37R_v</i>	чувстви- тельный	18,33	5626	1000	6,33
4047	5	18	5573	1000	5,67
5264	5	18,33	1385	5000	17,33
6183	5	13	2090	5000	4,33
660	100	16,67	3342	5000	17,67
4297	100	18,33	4767	5000	6,33
6243	100	6,33	5121	5000	7
2125	500	5	5962	5000	10,67
715	1000	12,33	1399	10000	10,67
1762	1000	5	1788	10000	17,33
4655	1000	17	1800	10000	17
4895	1000	15	1865	10000	7

Из приведенных в таблице данных видно, что 9 стрептомициноустойчивых штаммов БК, независимо от степени устойчивости, имели слабую вирулентность (средний индекс поражения 4,33—7) по отношению к морским свинкам. Остальные штаммы имели высокую или среднюю вирулентность.

В органах большей части морских свинок, зараженных стрептомициноустойчивыми микобактериями слабой вирулентности, туберкулезные изменения были найдены лишь в регионарных (правых паховых) лимфатических узлах. Редко наблюдались единичные зарубцевавшиеся бугорки в печени, селезенке, легких и трахеобронхиальных лимфатических узлах.

Проведенные нами опыты показали, что в ряде случаев наблюдается зависимость между снижением вирулентности микобактерий под влиянием антибактериальной терапии и характером патоморфологических изменений у больного. Однако такая зависимость выявлена нами только у 2 больных с очаговым ту-

беркулезом легких. От 7 больных, получавших разные количества стрептомицина, нами выделены стрептомициноустойчивые штаммы микобактерий туберкулеза, обладавшие невысокой степенью вирулентности. Антибактериальная терапия в этих случаях была неэффективной. У больных в легких имелись прогрессирующие туберкулезные изменения с распадом.

На основании вышеизложенного можно предположить, что при далеко зашедших формах туберкулеза с обширной деструкцией и необратимыми изменениями анатомической структуры дальнейшая судьба туберкулезного процесса зависит не столько от биологических свойств микобактерий (от их вирулентности и лекарственной устойчивости), сколько от общей компенсаторной способности организма, от функционального состояния паренхиматозных органов и от других неизвестных нам до настоящего времени факторов.

Выводы

1. Стрептомициноустойчивые штаммы микобактерий туберкулеза, выделенные от больных, независимо от степени стрептомициноустойчивости (100—10000 мкг/мл), могут быть мало-вирулентными для морских свинок.

2. Вирулентность стрептомициноустойчивых штаммов микобактерий туберкулеза, определяемая заражением морских свинок, не имеет прямой зависимости с характером туберкулезного процесса у больного, от которого был выделен испытуемый штамм БК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dubos, R. — Amer. Rev. Tuberc., 1954, 3, 391—402.
2. Гинзбург, Т. С. — Пробл. туб., 1957, 1, 81—86.
3. Стукалова Б. Я. — В кн.: Тр. Ин-та туберкулеза АМН СССР. Москва, 1957, IX, 203—211.
4. Lucchesi, M., Zucchini, M. — Riv. Tuberc., 1955, 3, 323—334. Реф.: Zbl. ges. Tuberk.-Forsch., 1956, 72, 1—2, 39—40.
5. Данилова, Р. П., Карасева, В. Т. — В кн.: Вопросы клиники и терапии туберкулеза. Ташкент, 1955, 165—174.
6. Chanik, P., Kugusz, J. — Beitr. Klinik Tuberk., 1959, 120, 34—41.
7. Domagk, G. — Z. Tuberk., 1956, 109, 3, 129—132.
8. Брук, К. Ф. — В кн.: Тр. VI всесоюзного съезда фтизиатров. Москва, 1959, 622—623.
9. Nasta, M., Bogdănescu, V., — Ftiziologia, 1960, 2, 125—130. Реф.: Мед. реф. ж., разд. II, 1960, 9, 1611.
10. Яннус, Л. Э., Харье, В. Р. — Тезисы докладов VI республиканской научно-практической конференции фтизиатров Эстонской ССР. Таллин, 1962, 80—81.
11. Mitchison, D. — Amer. Rev. Tuberc., 1954, 69, 641.
12. Вейсфейлер, Ю. К., Лещинская, Е. Н. — Пробл. туб., 1949, 5—6, 42—47.

KÕRGE STREPTOMÜTSIINIRESISTENTSUSEGA *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*'E TÜVEDE VIRULENTSUS

L. Jannus

Resümee

Käesolevas töös uuriti 23 streptomütsiiniresistentse *Mycobacterium tuberculosis*'e tüve virulentsust merisigade suhtes. Tüved eraldati tuberkuloosihaigetelt ja nad olid tundlikud ftivasiidi ja PAS'i suhtes. Uurimustulemused näitavad, et haigetelt eraldatud tuberkuloosibakterite tüved võivad olla merisigade suhtes vähese virulentsusega, sõltumata nende tüvede resistentsuse astmest (100—10 000 mkg/ml). Tuberkuloosibaktereid eritava haige kliiniline seisund ei ole alati ranges sõltuvuses eksperimentaalse infektsiooni ulatusest merisigadel.

VIRULENCE OF HIGH STREPTOMYCIN-RESISTANT STRAINS OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

L. Jannus

Summary

In the present investigation the virulence for guinea pigs of 23 streptomycin-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* was studied. These strains were obtained from patients with tuberculosis and they were sensitive to phthivazid and PAS. The results of our investigation show that streptomycin-resistant tubercle bacilli isolated from patients may be slightly virulent to guinea pigs, independent of the degree of resistance (100—10 000 mcg/ml). There is no strong correlation between the clinical condition of the patients from whom the strains of *Mycobacterium tuberculosis* were obtained and the severity of the experimental infection of the guinea pigs.

О МАКРОСКОПИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЯХ В ОРГАНАХ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ У ТИРЕОИД- ЭКТОМИРОВАННЫХ МОРСКИХ СВИНОК

С. Х. Лаанес, Х. А. Силласту

Кафедра микробиологии (зав. — доц. А. А. Ленцнер) и факультетской терапии и патологической физиологии (зав. — и. о. проф. К. Х. Кырге) медицинского факультета Тартуского государственного университета

На течение туберкулезного процесса в организме оказывают влияние различные гормональные факторы. По некоторым авторам /Kallós и Kentzler (1), Lurie, Zappasodi, Levy и Blaker (2, 3), Kokkonen (4) и др./, на туберкулезный процесс влияют также гормоны щитовидной железы. Действие гипо- и гиперфункций щитовидной железы на развитие экспериментального туберкулеза рассматривалось различными авторами /И. Я. Гольденберг (5), Backman (6) и др./ и как интенсифицирующее, и как тормозящее.

Имеющиеся в литературе данные о влиянии гипофункции щитовидной железы на течение туберкулеза немногочисленны и противоречивы. Исходя из этого, задачей настоящей работы было исследование течения туберкулеза у морских свинок в условиях гипотиреоза.

Материал и методика

В работе использовали 58 морских свинок (самцов) с весом 300—600 г. Из них у 42 свинок удалили обе щитовидные железы, 16 — были оставлены в качестве контроля. Оперированную ткань щитовидных желез контролировали гистологически.

Образование гипотиреоза определяли с помощью изменения обмена энергии на основании измерения потребности в кислороде. У контрольных свинок указанное проводили 2 раза: перед заражением и в конце опыта (перед умерщвлением), у тиреоид-эктомированных животных — 3 раза: перед операцией, перед заражением и перед умерщвлением.

До определения потребности в кислороде подопытные свинки в течение 19—24 часов находились без пищи. При проведении определения подопытное животное помещали в герметически закрывающуюся камеру с водным окружением, минимальными возможностями для движения и отсутствием раздражения из внешней среды. Определение начинали, когда животное находилось в полном покое и температура и давление в камере стабилизировались. При определении камеру соединяли со спирометром, наполненным кислородом. Потребность в кислороде регистрировали с помощью кимографа на ленту в течение 15—20 минут. На основании полученной кривой вычисляли потребность в кислороде на 1 кг веса в 1 минуту в нормальных условиях (760 мм рт. столба, 20° С, абсолютная сухость).

Морских свинок (42 тиреоидэктомированных и 16 контрольных) заразили путем введения в брюшную полость суспензии 11-дневной культуры *Mycobacterium tuberculosis*, выращенной на МА среде (7), штаммом Н37Rv в дозе 10^{-5} мг/1 мл (8). Подопытные свинки были умерщвлены на 30, 47 и 64 дни (соответственно I, II и III опытные серии).

Макроскопические туберкулезные поражения, обнаруженные при вскрытии, оценивали цифровыми показателями /Meissner (9), Э. И. Тюри и М. Э. Сильд (10)/, начиная с 0,5—1—4 (индекс поражения). У подопытных животных I и II серии оценивали поражения в легких, печени, селезенке, лимфатических узлах оментума, месте укола и перитонеуме, паховых лимфатических узлах и яичках (максимальный индекс поражения — 26). У свинок III серии оценивали поражения в легких, печени, селезенке и лимфатических узлах оментума (максимальный индекс поражения — 16).

Результаты

При образовании гипотиреоза у тиреоидэктомированных морских свинок выяснилось, что у одной части животных понижение потребности в кислороде, при сравнении с данными, полученными при первом определении, было относительно меньше, чем у другой части. Понижение потребности в кислороде, по сравнению с начальными данными, составляло от —5% до —48%. Вследствие этого в каждой опытной серии свинок подразделяли на две подгруппы: с понижением потребности в кислороде меньше —15,0% ($<-15,0$) и больше —15,0% ($>-15,0$), соответствующие данные представлены в таблице 1.

При определении изменений обмена энергии, сравнивая результаты, полученные в конце опыта, и значения до заражения, можно было отметить сдвиг потребности в кислороде в направлении повышения и понижения как у тиреоидэктомированных,

Таблица 1

Группы животных, индекс среднего поражения (μ) и процентуальное поражение органов (Р)

Серия	Длительность (в днях) после заражения	Группа	Число животных	μ	Р
I	30	$\leq -15,0$	10	12,4	48
		$> -15,0$	10	10,3	40
		К	6	8,0	31
II	47	$\leq -15,0$	4	17,7	68
		$> -15,0$	8	17,1	66
		К	5	15,0	58
III	64	$\leq -15,0$	3	9,8	61
		$> -15,0$	7	11,6	72
		К	5	8,5	53

Примечание: К — контрольные животные

Р — получено при сопоставлении индекса среднего поражения с возможным максимальным поражением.

так и у контрольных свинок. Туберкулезные макроскопические изменения в органах свинок показаны в таблице 1 в виде индекса среднего поражения и его процентуального значения от возможного максимального поражения.

Из таблицы 1 следует, что у тиреоидэктомированных морских свинок, умерщвленных на 30 день, то есть у животных I серии, поражение органов было различным в зависимости от понижения потребности в кислороде. Так, у животных, у которых понижение потребности в кислороде было меньше — 15,0%, процентуальное поражение равнялось 48 и при понижении более — 15,0% — оно было равно 40. В связи с понижением потребности в кислороде у морских свинок II серии такого различия не отмечается. При сравнении с поражениями органов у контрольных животных выяснилось, что у свинок при гипотиреозе туберкулезный процесс протекал со значительно большими изменениями в органах.

У морских свинок II серии, длительность которой была 47 дней при сравнении с животными, умерщвленными на 30 день, туберкулез выражен значительно большими изменениями в органах. Процентуальное поражение — 68 и 66. У контрольных животных этой группы туберкулезное поражение органов было лишь немного меньше, по сравнению с тиреоидэктомированными животными (процентуальное поражение — 58).

Из морских свинок III серии, умерщвленных на 64 день, процентуальное поражение органов было больше у тех животных, у которых понижение потребности в кислороде было более —15,0%, а именно — 72. Одновременно туберкулезные изменения в органах этих свинок выражены относительно больше, чем у животных с понижением потребности в кислороде менее —15,0%, а также по сравнению с контрольными животными.

Степень туберкулезного поражения отдельных органов была различной.

Таблица 2

Средний индекс поражения отдельных органов

Серия	Группа	Легкие (4)	Печень (4)	Селезенка (4)	Лимфатические узлы оментума (4)	Место вспри- вания и перито- неум (4)	Паховые лимфа- тические узлы (2)	Яички (4)
I	< — 15,0	1,15	2,70	1,95	3,50	1,75	0,40	0,95
	> — 15,0	1,30	1,95	1,55	2,75	1,35	0,60	0,80
	К	0,33	1,25	1,42	2,33	1,83	0,50	0,33
II	< — 15,0	2,25	3,50	2,50	3,25	2,50	1,50	2,25
	> — 15,0	2,75	3,12	2,25	3,25	2,00	1,18	2,50
	К	2,20	3,00	2,20	2,80	2,40	0,20	2,20
III	< — 15,0	2,33	1,83	2,00	3,66	—	—	—
	> — 15,0	2,86	2,71	2,71	3,28	—	—	—
	К	2,00	2,40	1,50	2,60	—	—	—

Примечание: цифра (в скобках) при органах обозначает индекс максимального поражения.

Из таблицы 2 видно, что различия в индексах среднего поражения органов выражены больше у морских свинок, умерщвленных на 30 день, чем в других опытных сериях. У свинок, умерщвленных на 30 день как у тиреоидэктомированных, так и у контрольных отмечены приблизительно одинаковые туберкулезные изменения в лимфатических узлах оментума, на месте укола и перитонеуме, что, вероятно, обусловлено способом заражения. Значительные различия в индексе поражения зарегистрированы в легких и яичках. В меньшей степени различия отмечаются в поражениях печени и селезенки.

В отличие от результатов, полученных некоторыми авторами /Л. В. Голицына (11) и др./, в настоящей работе выяснилось, что

в условиях гипотиреоза экспериментальный туберкулез у морских свинок протекает со значительно большими макроскопически установленными поражениями в органах, чем у контрольных животных. Эти результаты совпадают с данными Lurie и сотрудников (3), полученными на кроликах, с результатами Backman (6) на мышах и с наблюдениями Kallós и Kentzler (1) — на морских свинках.

На основании результатов работы необходимо продолжение исследования влияния гормонов щитовидной железы на течение экспериментального туберкулеза.

Заключение

В условиях гипотиреоза экспериментальный туберкулез у морских свинок протекает со значительно большими поражениями в органах, чем у контрольных животных.

Различие в интенсивности туберкулезных изменений выявляется уже на 30 день болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kallós, P., Kentzler, J. — Beitr. Klinik Tuberk., 1932, **79**, 584—615.
2. Lurie, M. B., Zappasodi, P., Levy, R. S., Blaker, R. G. — Amer. Rev. Tuberc., 1959, **79**, 2, 152—179.
3. Lurie, M. B., Zappasodi, P., Blaker, R. G., Levy, R. S. — Amer. Rev. Tuberc., 1959, **79**, 2, 180—203.
4. Kokkonen, M. — On the influence of certain hormones on the tissue components of the tuberculous lymph node. Helsinki, 1963.
5. Гольденберг, И. Я. — Естественная резистентность к туберкулезу в эксперименте. Труды Украинского Мечниковского ин-та. Том 3, Харьков, 1939.
6. Backman, A. — The influence of induced hyperthyroidism on experimental tuberculosis in mice. Helsinki, 1960.
7. Лаанес, С., Таллмейстер, Э. — Лабор. дело, 1958, 2, 34—36.
8. Drea, W. F. — Amer. Rev. Tuberc., 1946, **53**, 353—362.
9. Meissner, G. — Beitr. Klinik Tuberk., 1953, **110**, 219—226.
10. Тюри, Э. И., Сильд, М. Э. — Пробл. туб., 1964, 2, 71—73.
11. Голицына, Л. В. — Течение экспериментального туберкулеза при различных функциональных состояниях щитовидной железы. В кн.: «Современные методы лечения туберкулеза и повышения защитных функций организма». (Авторефераты докладов III научной конференции молодых ученых), Москва, 1963.

ORGANITE MAKROSKOOPILISTEST MUUTUSTEST TÜREOIDEKTOMEERITUD MERISIGADEL EKSPERIMENTAALSE TUBERKULOOSI PUHUL

S. Laanes, H. Sillastu

Resümee

Katsed teostati 58 isasel meriseal. Nendest 42 meriseal eemaldati mõlemad kilpnäärmed, 16 looma jäid kontrolliks. Hüpotüreooosi kujunemist otsustati hapniku tarviduse languse alusel. Loomad nakatati *Mycobacterium tuberculosis*'e tüve H37Rv kultuuriga annuses 10^{-5} mg/1 ml intraperitoneaalselt. Katseloomad surmati 30., 47. ja 64. päeval. Tuberkuloosseid muutusi elundeis ja kudedes (kops, maks, põrn, omentumi lümfisõlmed, süstekoht ja peritoneum, kubeme lümfisõlmed, testised) hinnati makroskoopiliselt vaatlusel numbriliste näitajatega.

Hüpotüreooosi tingimustes kulgeb eksperimentaalne tuberkuloos merisigadel suhteliselt suuremate makroskoopiliselt sedastavate kahjustustega elundites kui kontrollloomadel. Erinevus tuberkuloossete muutuste esinemises avaldub juba 30. päeval.

ON MACROSCOPIC CHANGES IN THE ORGANS OF THYROIDECTOMIZED GUINEA PIGS IN EXPERIMENTAL TUBERCULOSIS

S. Laanes, H. Sillastu

Summary

The experiments were carried out on 58 male guinea pigs. Both thyroid glands were extirpated in 42 guinea pigs; 16 animals were subject to control. The formation of hypothyroidism was determined by the fall in the oxygen consumption. The animals were inoculated intraperitoneally with a strain of *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv with a dose of 10^{-5} mg per 1 ml. The animals were mortified on the 30th, 47th and 64th day. The tuberculous changes in organs and tissues (lungs, liver, spleen, omental lymphatic nodes, the inoculation place and peritoneum, inguinal lymphatic nodes and testes) were estimated numerically by macroscopical inspection.

Experimental tuberculosis in guinea pigs in a state of hypothyroidism develops with more marked macroscopical changes in the organs and tissues as compared with the control animals. The difference in tuberculous lesions was manifested already on the 30th day.

О ДЕЙСТВИИ АЭРОИОНОВ ОТРИЦАТЕЛЬНОГО И ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО ЗАРЯДОВ НА ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА НА ОСНОВЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ

С. Ф. Сибуль

Кафедра оториноларингологии и офтальмологии (зав. — и. о. проф. Э. К. Сийрде) медицинского факультета Тартуского государственного университета

Аэроионизация, по литературным данным, оказывает благоприятный лечебный эффект на туберкулез бронхов и легких [А. Л. Чижевский (1), И. В. Скардс (2)]. По данным М. И. Зорина, М. Г. Бабаджаняна и И. И. Сизова (3), А. Л. Чижевского (4) и С. Сибуль (5), отрицательная аэроионизация тормозит также течение экспериментального туберкулеза. Но в доступной нам литературе не имеется данных относительно влияния отрицательной и положительной аэроионизации на морфологическую картину экспериментального туберкулеза. Поэтому в задачу настоящей работы входило выяснение, на основе морфологических исследований, действия аэроионов положительного и отрицательного зарядов на течение экспериментального туберкулеза.

Методика работы

52 морских свинки были заражены подкожно, в правую паховую область, девятидневной культурой *Mycobacterium tuberculosis* в дозе H37Rv 10^{-2} мг/1 мл. У всех подопытных животных до заражения реакция Манту была отрицательной.

Опыты проводились в 2 сериях. В первой серии опытов было 20 молодых морских свинок весом в 250—390 г. Животные были подразделены на 4 группы (I—IV) по 5 морских свинок. Отрицательная аэроионизация в I группе началась за 10 дней до заражения, во II — за 1 день и в III — через 12 дней после заражения (табл. 1). IV группа была контрольной. Во время сеанса лечения животные находились на расстоянии 15—20 см от короны высокочастотного электроэффлювиального аэроионизатора,

Таблица 1

О применении аэроионотерапии у зараженных возбудителями туберкулеза морских свинок

Группа	Количество морских свинок	Лечение			Продолжительность опыта в днях	Средний индекс поражения
		метод	начало	дней		
I	5	Отрицательная аэроионизация	10 дней до заражения	105	129	5,8
II	5	Отрицательная аэроионизация	1 день после заражения	87	111	7,1
III	5	Отрицательная аэроионизация	12 день после заражения	80	113	5,0
IV	5	Контроль	—	—	111—163	9,7
V	4	Отрицательная аэроионизация	1 день после заражения	31	38	5,7
VI	4	Отрицательная аэроионизация	14 день после заражения	22	40	6,8
VII	5	Отрицательная аэроионизация	24 день после заражения	60	117	6,3
VIII	4	Положительная аэроионизация	1 день после заражения	31	38	9,2
IX	4	Положительная аэроионизация	14 день после заражения	22	40	8,4
X	7	Контроль	—	—	40	8,3
XI	4	Контроль	—	—	241	9,6

при этом концентрация ионов в 1 см^3 воздуха равнялась $6,1 \cdot 10^6$ /П. К. Прюллер, Я. Ю. Рейнет, В. Ю. Кийс (6)/. Лечение проводилось 80—105 дней.

Во вторую серию опытов входили 32 взрослые морские свинки с первоначальным весом в 400—700 г. Животные были подразделены на 7 (V—XI) групп.

Ингалирование аэроионов с отрицательным зарядом в V группе начали в 1 день в VI — на 14 и в VII — на 24 день после заражения. Лечение продолжалось 22—60 дней (табл. 1).

Аэроионы с положительным зарядом были применены для лечения морских свинок VIII и IX групп. Лечение начали в VIII группе на 1 день и в IX группе на 14 день после заражения и проводили в рабочие дни. Животные находились на расстоянии 15—20 см от термоионизатора /Я. Ю. Рейнет, А. М. Митт, Х. С. Марран (7)/. Плотность аэроионов с положительным заря-

дом была $1,3 (\pm 20\%) \cdot 10^6$ э/см³. Длительность лечения — 20—40 дней.

Ингаляционный сеанс продолжался во всех случаях 3 минуты и проводился в рабочие дни. Морские свинки X и XI групп служили контролем. Подопытные животные находились под наблюдением 40—241 день. Животные умерщвлялись эфирным наркозом. Материал для микроскопического исследования брали из региональных лимфатических узлов, селезенки, печени, легких, почек и надпочечников. Тканевой материал фиксировался в 10% нейтральном формалине. Производились серийные срезы. Препараты окрашивались гематоксилином и эозином, а также по ван Гизону.

Морфологически в тканях исследовали глубину и характер процессов альтерации, экссудации и пролиферации. Измерения производили объект-микрометром. Размеры процесса оценивали 4-балльной системой. На основании указанных данных высчитывался индекс среднего поражения каждого органа и среднее каждой группы.

Результаты опытов

На 14 день у всех морских свинок реакция Манту была положительной, но неодинаковой силы. Туберкулиновая проба была положительна в слабой и средней степенях у тех животных, отрицательная аэроионотерапия которых начата в 1 день после заражения. У животных, не получавших ингаляций аэроионов, отметили резко положительную реакцию Манту. У морских свинок, леченных аэроионами положительного заряда, реакция Манту также была резко положительной.

Различие отмечалось также в весе подопытных животных. Прирост веса при отрицательной аэроионотерапии был больше, чем у контрольной группы и при положительной аэроионотерапии.

У всех морских свинок на 7 неделе после заражения на месте инъекции возникало изъязвление. При отрицательной аэроионотерапии к концу опыта язвы полностью заживали или же были покрыты сухими корочками.

О результатах отрицательной аэроионотерапии у молодых морских свинок

У морских свинок (I гр.), получавших отрицательную аэроионотерапию до заражения, на вскрытии на месте инъекции и в других местах были найдены большие казеозные лимфатические узлы. Причем поражения печени, селезенки и легких были меньше, чем у животных, аэроионотерапия которых была начата через 1 день после заражения (рис. 1).

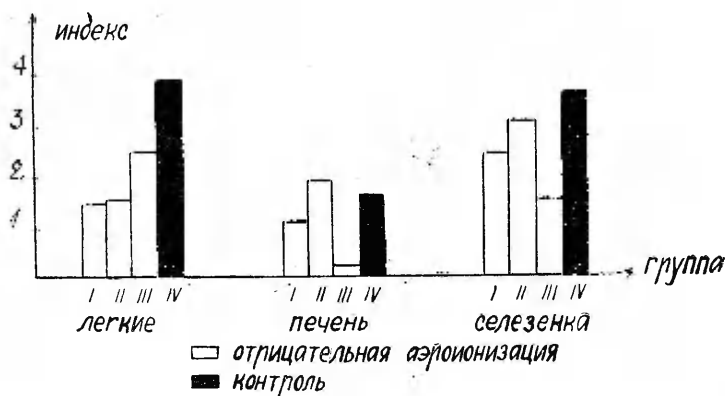


Рис. 1. Патологогистологические изменения органов, зараженных возбудителями туберкулеза молодых морских свинок при применении отрицательной аэроионотерапии. Начало лечения за 10 дней до заражения (I гр.), на 1 день (II гр.) и на 12 день (III гр.) после заражения.

Патологогистологическое исследование лимфатических узлов показало, что при отрицательной аэроионотерапии казеозные участки были окружены плотной соединительно-тканевой капсулой. Последнее не отмечалось у животных контрольной группы.

Большие морфологические изменения наблюдались у подопытных животных (II гр.), отрицательная аэроионотерапия которых была начата через 1 день после заражения. Значительно меньшие изменения были в органах животных, когда аэроионотерапия начиналась на 12 день после или за 10 дней до заражения. Наиболее обширные поражения отмечались в органах животных контрольной группы (IV) (рис. 1).

Из органов самые глубокие изменения были в селезенке, за которой следовали легкие и печень.

Морфологические изменения в органах животных, ингалировавших отрицательные аэроионы, по характеру несколько отличались от контрольной группы. В легких молодых морских свинок имелись в основном пролиферативные изменения.

Альвеолярная структура легочной ткани на больших или меньших участках была плохо различима. Перегородки сохранившихся альвеол были сильно утолщены. Вокруг маленьких кровеносных сосудов имела интенсивная круглоклеточная инфильтрация. Эпителиоидные и гигантские клетки, а также казеоз в легких отсутствовали (I и II гр.). Однако отмечалось множество соединительно-тканевых элементов, особенно коллагенных волокон (I, II гр.). Следовательно, в легких у I и II групп

на первом плане находились параспецифические изменения. Если лечение начинали на 12 день после заражения (III гр.), то, кроме вышеописанных изменений, в легких находили также единичные гигантские клетки Лангханса и эпителиоидные клетки.

В легких животных контрольной группы зарегистрирован в основном фиброказеозный воспалительный процесс. Встречались также единичные гигантские клетки Лангханса.

Для поражения печени были характерны лимфоцитарные или эпителиоидные бугорки с единичными гигантскими клетками. Явлений казеоза в печени животных, ингалировавших отрицательные аэроионы, не отмечено, как это было найдено у морских свинок контрольной группы. Наоборот, в печени животных I, II и III групп имелось множество вакуолей, которых у животных контрольной группы было значительно меньше.

Самые тяжелые и обширные изменения имелись в селезенке животных контрольной группы (IV гр.) и у морских свинок, ингалировавших меньше аэроионов. У животных контрольной группы очертания фолликул селезенки отсутствовали, имелось множество эпителиоидных бугорков с гигантскими клетками, причем отмечалось казеозное изменение и слияние бугорков.

В селезенке подопытных животных I, II и III групп в основном отмечались эпителиоидные бугорки с гигантскими клетками или без них; очертания фолликул сохранялись. Венозные синусы в большинстве случаев были сильно расширены. Отмечалась также пролиферация ретикуло-эндотелиальных клеток. Лишь в селезенке животных II группы имелись единичные бугорки с центральным казеозом.

О результатах отрицательной и положительной аэроионотерапии у взрослых морских свинок

Из результатов опытов выяснилось, что морфологические изменения органов морских свинок были меньше при отрицательной аэроионотерапии, чем при положительной (рис. 2, 3). Характер и глубина поражений органов животных, ингалировавших аэроионы положительного заряда, были почти одинаковы с контрольной группой или превышали ее (рис. 2, 3).

Отрицательная ионотерапия тормозила прогрессирование туберкулезного процесса больше, если лечение начиналось в 1 день после заражения, и меньше, если лечение начиналось на 14 или 24 дни после заражения.

При ингальции отрицательных аэроионов на 1 день после заражения в легких взрослых животных отмечались явления экссудативного процесса (V гр). Морфологически было найдено заполнение легочных альвеол экссудатом и местами исчезновение альвеолярных перегородок. Морфологические изменения легких у взрослых морских свинок несколько отличались от таковых у молодых подопытных животных. А именно, у послед-

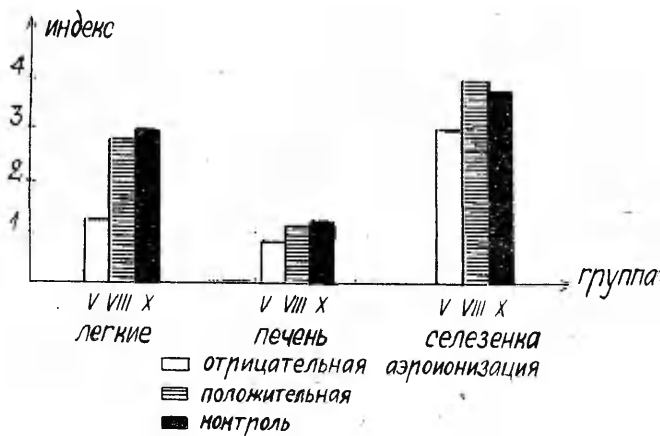


Рис. 2. Патологогистологические изменения органов, зараженных возбудителями туберкулеза взрослых морских свинок при применении положительной и отрицательной аэроионотерапии. Начало лечения в 1 день после заражения.

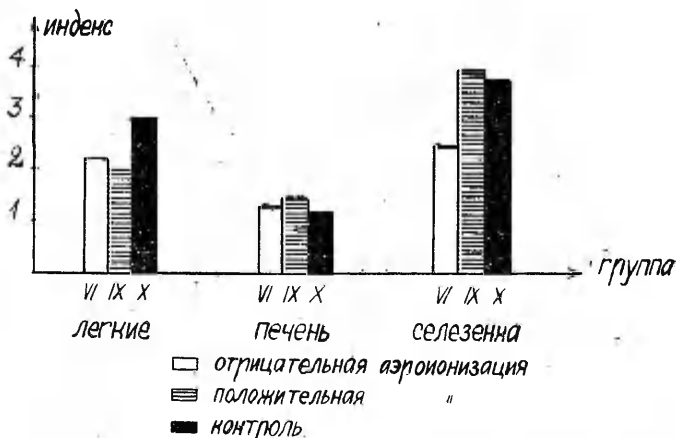


Рис. 3. Патологогистологические изменения органов, зараженных возбудителями туберкулеза взрослых морских свинок при применении положительной и отрицательной аэроионотерапии. Начало лечения на 14 день после заражения.

них в легких преобладали явления продуктивного процесса. Эту разницу можно объяснить различием длительности отрицательной аэроионотерапии (во II группе — 87 дней, в V — 31 день).

В легких животных, вдыхавших положительные аэроионы (VIII, IX гр.), возникали еще более обширные явления экссу-

дательного процесса и наблюдалось исчезновение легочной структуры. Казеозная пневмония возникла также у животных контрольной группы (X гр.).

При отрицательной аэроионотерапии в печени животных V группы найдены лимфоцитарные и эпителиоидные бугорки вместе с гигантскими клетками. В случае положительной аэроионотерапии имелся в большей или меньшей мере казеоз бугорков. Это же отмечалось и у животных контрольной группы.

Обнаруженные морфологические изменения селезенки в случае отрицательной аэроионотерапии у молодых и взрослых морских свинок были одинаковыми. Казеозные и слившиеся бугорки у контрольных животных найдены (X гр.) и при положительной аэроионотерапии (VIII и IX гр.)

У морских свинок, получавших отрицательную аэроионотерапию с 24 дня после заражения (VII гр.), изменения в органах (в частности, в легких) были несколько обширнее, по сравнению с V и VI группами, но все же менее выражены, чем у контрольных животных (XI гр.) (рис. 4).

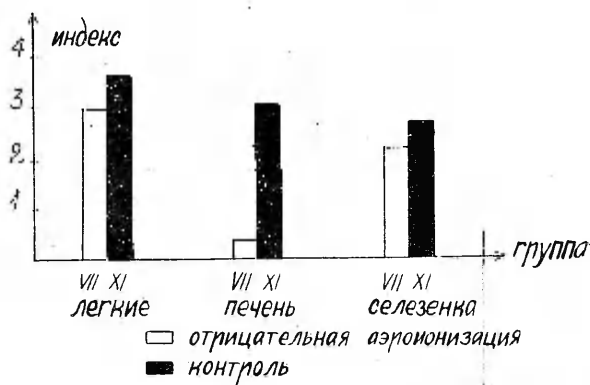


Рис. 4. Патологогистологические изменения органов, зараженных возбудителями туберкулеза взрослых морских свинок при применении отрицательной аэроионизации. Начало лечения на 24 день после заражения.

При положительной аэроионотерапии с 14 дня после заражения (IX гр.) поражение органов было меньше. Лучший лечебный эффект объяснялся тем, что в IX группе продолжительность действия положительных аэроионов была короче (22 дня), чем в VIII группе (31 день).

Из работ И. В. Скардс (2) известно также, что аэроионы положительного заряда задерживают фагоцитоз микобактерий и их уничтожение в организме.

В нашей работе не рассматриваются морфологические изме-

нения почек и надпочечников, так как они ограничиваются скромной круглоклеточной инфильтрацией вокруг кровеносных сосудов.

Заключение

Из морфологических исследований выяснилось, что индекс поражения органов был самым высоким у контрольных животных и у морских свинок, получавших положительные аэроионы. Индекс поражения органов был наименьшим у животных в случае ингаляции аэроионов отрицательного заряда.

Из результатов работы следует, что аэроионизация оказывает действие на течение экспериментального туберкулеза. Отрицательная аэроионизация способствует формированию пролиферации. Под действием отрицательной аэроионизации туберкулезный процесс в органах может протекать с явлениями параспецифического процесса. Следовательно, отрицательная аэроионизация задерживает прогрессирование туберкулезного процесса.

В случае положительной аэроионотерапии пролиферативные процессы носят специфический характер и преобладает альтерация тканей. Следовательно, аэроионы положительного заряда не задерживают прогрессирования туберкулезного процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чижевский, А. Л. — Аэроионификация в народном хозяйстве. Москва, 1960, 557—562.
2. Скардс, И. В. — В кн.: Факторы, определяющие иммунобиологическую реактивность организма. Академия наук Латвийской ССР. Труды XIX. Рига, 1963, 81—127.
3. Зорин, М. И., Бабаджанян, М. Г., Сизов, И. И. — Труды Центральной научно-исследовательской лаборатории по ионификации. Том III, Воронеж, 1934, 118—138.
4. Чижевский, А. Л. — Цит. по Зорин М. И., Бабаджанян М. Г., Сизов И. И. (3).
5. Сибуль, С. — Труды по медицине VI. Ученые записки Тартуского гос. университета. Тарту, 1963, 103—112.
6. Прюллер, П. К., Рейнет, Я. Ю. и Кийс, В. Ю. — Высокочастотный электроэфлювиальный аэроионизатор. Передовой научно-технический и производственный опыт. Тема 34, № П—57—24/6. Москва, 1957, 3—9.
7. Рейнет, Я. Ю., Митт, А. М., Марран, Х. Э. — Термоионизатор для униполярной аэроионизации воздуха. Передовой научно-технический и производственный опыт. Тема 34, № П—57—28/7. Москва, 1957, 12—18.

NEGATIIVSE JA POSITIIVSE LAENGUGA AEROIOONIDE TOIMEST EKSPERIMENTAALSE TUBERKULOOSI KULUSSE MORFOLOOGILISTE MUUTUSTE PÕHJAL

S. Sibul

Resümee

Uuriti negatiivse ja positiivse laenguga aeroioonide toimet eksperimentaalse tuberkuloosi kulusse morfoloogiliste muutuste põhjal.

52 merisiga nakatati subkutaanselt ingvinaalpiirkonda 9 ööpäeva vanuse *Mycobacterium tuberculosis*'e kultuuriga H37Rv annuses 10^{-2} mg/l ml. Katsed viidi läbi kahes seerias. Esimesse katsete seeriasse kuulusid noored merisead, kellele manustati ainult negatiivse laenguga aeroioone. Ravi algas kas 10 päeva enne nakatamist või 1 päev ja 12 päeva pärast nakatamist. Ravi teostati 80—105 päeva. Teise katsete seeriasse kuulusid täiskasvanud merisead, kellest osa raviti negatiivse ja osa positiivse aeroionisatsiooniga. Negatiivse laenguga aeroioonide manustamist alustati kas 1 päev, 14 päeva või 24 päeva pärast nakatamist. Ravi kestis 22—60 päeva. Positiivse laenguga aeroioonide inhaleerimist alustati 1 päev või 14 päeva pärast nakatamist. Ravi teostati 20—40 päeva. Raviseanss kestis kõikidel juhtudel 3 minutit. Kontrollrühmade loomi jälgiti 40—241 päeva. Loomad surmati eeternarkoosiga. Morfoloogiliselt uuriti kopsusid, maksa, põrna, lümfisõlmi, neerusid ja neerupealist.

Morfoloogilised uurimised näitasid, et negatiivne aeroionisatsioon soodustab proliferatiivsete muutuste kujunemist. Nii võib negatiivse aeroionisatsiooni mõjul tuberkuloosne protsess kulgeda elundites paraspetsiifilise protsessi tunnustega. Seega pidurdab negatiivne aeroionisatsioon tuberkuloosse protsessi progresseerumist.

Positiivse aeroionoteraapia puhul on proliferatiivsed protsessid spetsiifilise iseloomuga ning esiplaanil on kudede alteratsioon. Järelikult ei pidurda positiivse laenguga aeroioonid tuberkuloosse protsessi progresseerumist.

THE INFLUENCE OF NEGATIVELY AND POSITIVELY CHARGED AEROIONS ON THE COURSE OF EXPERIMENTAL TUBERCULOSIS ON THE BASIS OF MORPHOLOGICAL CHANGES

S. Sibul

Summary

The aim of the work is to elucidate, on the basis of morphological investigation, the influence of the negatively and positively charged aeroions on the course of experimental tuberculosis.

52 guinea pigs were subcutaneously inoculated with a 9-days-old culture of *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv 10^{-2} milligrams per millilitre. The experiments were conducted in two series. In the first series, young guinea pigs were administered only negatively charged aeroions. The treatment began either 10 days before inoculation or 1 and 12 days after it, lasting for 80—105 days. In the second series, part of the grown-up guinea pigs were treated with negative, and part with positive aeroionisation. The administration of negatively charged aeroions was begun 1, 14 or 24 days after inoculation. The treatment lasted for 22—60 days. The inhalation of positively charged aeroions was begun 1 or 14 days after inoculation. In all cases, the duration of inhalation was 3 minutes. The treatment lasted for 20—40 days. The animals of the control group were observed for 40—241 days. They were killed with ether narcosis. The lungs, the liver, the spleen, the lymphatic nodes, the kidneys and suprarenal gland were subjected to morphological examination.

Morphological investigation revealed that negative aeroionisation makes for the development of proliferative changes. Thus, owing to negative aeroionisation, the tuberculous process in the organs may assume paraspecific features. Consequently negative aeroionisation inhibits the progress of the tuberculous process.

In case of positive aeroionotherapy, the proliferative processes are of specific character and the alteration of tissues is a prevailing feature. Hence, the positively charged aeroions make for the advance of the tuberculous process.

ОБ ОПРЕДЕЛЕНИИ ПАСК В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И МОЧЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЕГО *

Я. Х. Хаапанен

Каупин Парантола (гл. врач Я. Х. Хаапанен), Тампере, Финляндия

В санатории Кауппи в течение 1961—1963 гг. было проведено более 4000 определений ПАСК в сыворотке крови и в моче. Все определения проводились дважды, поэтому общее число превышало 8000.

Лабораторный метод

Нами был использован метод Lehmann (1), как наиболее целесообразный для клинических целей. Главным преимуществом этого метода является то обстоятельство, что определяется только свободная микробиологически активная ПАСК, а не ацетилированная. Этот метод модифицирован на основе методики Wegner (2) для определения сульфонамидов.

Реактивы.

1. Буффрированный преципитационный реактив протеина (БПП — реактив): 200,0 г п-толуолсульфокислоты ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H} \cdot \text{H}_2\text{O}$) и 102,07 г монофосфата калия (KH_2PO_4) помещают в 1 л мерную колбу, растворяют в 800 мл дистиллированной воды и доводят до отметки. Если раствор мутный или слегка красноватый (большая часть препаратов п-толуолсульфокислоты имеет слегка красноватый оттенок), тогда раствор нужно взбалтывать примерно с 20,0 г активированного угля и фильтровать до появления прозрачных капель. Фильтрат собирают в новую бутылку и фильтруют еще раз через тот же фильтр. Раствор следует хранить в бутылке со стеклянной пробкой — сохраняется неограниченное время.

* Автор данной работы благодарит Финляндское Общество борьбы с туберкулезом за любезное оказание финансовой помощи в окончании указанного исследования и др-а Х. Силласту — за перевод работы на русский язык.

2. Реактив для цветной реакции с ПАСК: 4,0 г п-диметиламинобензальдегида (т. пл. 72—73° С) растворяют в 100 мл 96° спирта и хранят в коричневой бутылке со стеклянной пробкой. Раствор может иметь слегка желтоватый оттенок — сохраняется в течение нескольких месяцев.

Техника определения для крови.

Осаждение белков: 0,1 мл крови выдувают в 7,0 мл дистиллированной воды, пипетку споласкивают 2—3 раза путем всасывания и выдувания. Раствор взбалтывают. Через 1—2 мин. происходит частичный гемолиз. Медленно (сначала по капле), постоянно помешивая, прибавляют 4,0 мл раствора БПП-реактива. После 4—5-минутного помешивания раствор фильтруют (фильтровальная бумага Whatman № 40 или Munktell № 1 F). При мутном фильтрате вновь фильтруют через тот же фильтр.

Цветная реакция: к 4,0 мл прозрачного фильтрата добавляют 2,0 мл реактива для цветной реакции с ПАСК и хорошо перемешивают. Раствор следует оберегать от прямого солнечного и сильного дневного света.

Слепой опыт: к 7,1 мл дистиллированной воды прибавляют 4,0 мл БПП-реактива и производят вышеописанную цветную реакцию.

Колориметрирование: колориметрирование проводится следующим образом: в кювете компенсации находится раствор слепого опыта и через 5—10 минут после добавления реактива производят отсчет. Интенсивность окраски является стабильной в течение 3 часов, после чего понижается.

При применении фотометра Пульфриха используются 2 см кюветы с фильтром S 47, колориметрируют против раствора слепого опыта. Концентрацию ПАСК находят по калибровочной кривой, сделанной по определённым концентрациям ПАСК.

При применении фотоэлектрического колориметра используется синий фильтр или длина волны 470 мμ (нами использовался спектрофотометр Бекмана, модель Б).

Техника определения для мочи.

Вследствие того, что концентрация ПАСК в моче обычно намного выше, чем в сыворотке крови, до проведения анализа мочу необходимо разводить. В большинстве случаев подходит разведение 1:50 или 1:100 (мы применяли разведение 1:100; исключение составляла 25-часовая моча, разведение — 1:10).

Ход определения здесь отличен от определения в крови. Если моча прозрачная и свободна от белков — фильтрования проводить не следует. Если концентрация ПАСК после разве-

дения мочи 1 : 100 всё же слишком высокая для получения отсчета на колориметре, необходимо провести новое, подходящее разведение.

Стандарт.

Стандартные растворы ПАСК для приготовления калибровочной кривой готовят следующим образом: 100 мг% основной раствор получают путем растворения 138 мг дигидрата парааминосалицилата натрия в 100 мл дистиллированной воды. 20 мл этого раствора разводят до 100 мл — таким образом получают 20 мг% раствор. Серийные разведения проводят с водой до 1,25 мг%. Техника здесь та же, что и для крови. Можно обойтись без фильтрования.

Клинические определения

Больные. Концентрацию ПАСК в сыворотке крови определяли у 184 больных туберкулезом в возрасте от 14 до 85 лет. Контрольные исследования провели на 5 добровольных здоровых лицах. У отдельных больных исследовали до 10 различных препаратов ПАСК. Общее количество клинических определений равнялось 672. При каждом определении исследовали 3—8 раз кровь и у большинства — 3 раза мочу; общее количество лабораторных определений превышало 4000 (3).

ПАСК. Всего исследовали 36 различных препаратов ПАСК. В качестве стандартного вещества использовали химически чистый порошок ПАСК.

Исследования. Тест-дозой обычно было количество лекарства, соответствующего 10 г чистой ПАСК. В отдельных случаях эта доза составляла только 4 или 2 г. До приема тест-дозы, ПАСК больному в течение 33 часов ни в какой форме не давали. Лекарство принималось натощак в присутствии медсестры. В день исследования больные получали обычную пищу, острые приправы и лекарства или пища с сильной окраской не употреблялись. Не давали никаких лекарств, могущих помешать проведению определения. В случае, если обследуемые получали, например анальгетики, то результаты исследования не считались достоверными. Если у больного после приема тест-дозы наблюдалась рвота, дальнейшего определения также не проводили.

Кровь брали из пальца через 2, 4 и 8 часов после приема тест-дозы. В отдельных случаях кровь брали также через 26 часов. Проводили измерение количества мочи; для определения ПАСК пробу брали из мочи, выделенной в первые 4 и в следующие 4 часа и, наконец, из количества, выделенного в течение промежутка между 8 и 25 часами после приема тест-дозы.

Мочу исследовали на белок и уробилиноген. Если один из них или оба были положительные — результаты не учитывались.

Обсуждение

О связи концентрации ПАСК в сыворотке крови с примененным препаратом (табл. 1). ПАСК как чистая кислота раздражает желудок, поэтому с самого начала клинического применения ПАСК старались найти препарат, который лучше переносится больными. В Скандинавских странах более распространенной формой являются гранулы, покрытые так, что они разлагаются только в кишечнике. Свободная ПАСК мало растворяется в воде, вследствие чего из кишечного-желудочного тракта абсорбируется медленно, вероятно, больше чем через 4 часа в обыкновенных количествах. Резорбция ПАСК из энтеральных покрытых гранул происходит еще медленнее (№ 2, рис. 1).

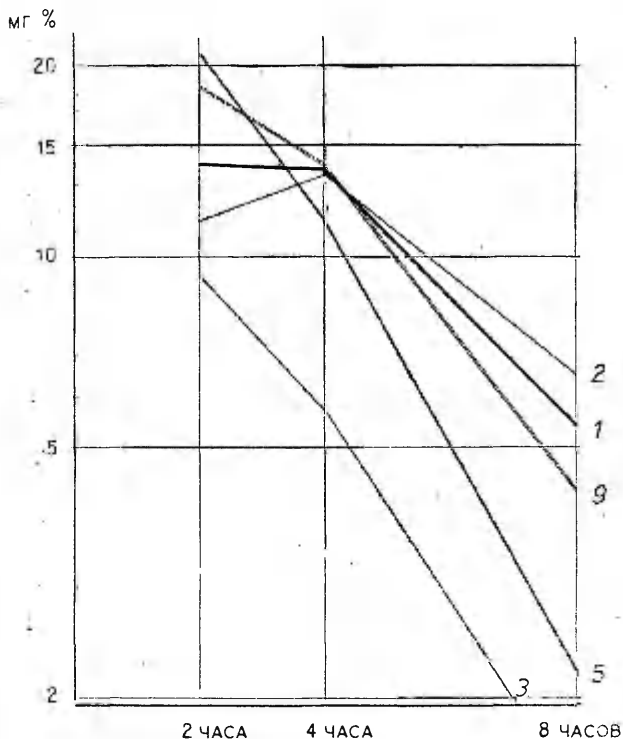


Рис. 1. Концентрация ПАСК в сыворотке крови при применении различных препаратов через 2, 4 и 8 часов после приема тест-дозы.

Таблица 1

Концентрация ПАСК в сыворотке крови после тест-дозы,
равная на 10,0 г чистой кислоты

Препарат ПАСК	Число обследуемых	Концентрация в сыворотке в мг% после			Количество ПАСК в грамах, экскретированной в моче в течение 25 часов
		2 часов	4 часов	8 часов	
1. Чистый порошок ПАСК	40	14,0	13,7	5,4	7,2
(Чистый порошок ПАСК 4,0 г)	8	7,5	3,9	0,9	1,6
(Чистый порошок ПАСК 2,0 г)	8	3,5	1,2	0,4	0,7
2. Гранулы ПАСК	53	11,4	13,5	6,5	7,8
3. ПАСК на ионообменной смоле	16	9,3	5,7	1,4	3,2
4. Таблетки ПАСК, содержащие антикислотное вещество	51	17,7	11,8	3,5	7,3
5. Порошок Na-ПАСК	19	20,7	11,4	2,2	6,6
6. Гранулы Na-ПАСК	79	21,5	12,6	3,1	7,7
7. Порошок K-ПАСК	40	18,4	9,5	2,1	7,7
8. Гранулы Ca-ПАСК	29	18,0	13,2	4,0	7,9
9. Комбинация ПАСК и Na-ПАСК	41	18,6	13,8	4,3	6,8
10. Са-бензоил-ПАСК	28	1,1	1,3	0,9	1,2
11. Фенил-ПАСК	10	2,0	1,2	1,3	1,3
12. Са-Al-ПАСК	6	11,3	9,3	2,0	5,1
Среднее арифметическое:		13,7	9,8	3,1	5,8

Примечание: Препараты ПАСК, примененные в данном исследовании: 1, 5, 12 — чистый порошок.

2 — Enteropas (Leiras) и PAS-granulat (Ferrosan).

3 — Kabipastin (Kabi).

4 — Acipas (Leiras), Isopas (Leiras) и Pasinid N (Ferrosan).

6 — Enteropas-Natrium (Leiras) и Na-PAS-granulat (Ferrosan).

7 — PAS-Kalium (Casella) и Pasnikal (Lääke).

8 — Calcipas (Leiras).

9 — Combipas (Leiras) и Duopas (Leiras).

10 — Bentsopas (Leiras) и Bepas (Ferrosan).

11 — Tebamin (Leo).

Одним из методов уменьшения гастроинтестинального раздражения является адсорбция ПАСК в равных количествах на ионообменной смоле. Так как ПАСК освобождается постепенно, то эти препараты хорошо переносятся (4). Но достигаемая этим препаратом концентрация в сыворотке крови была значительно ниже, чем при применении свободной ПАСК (№ 3, рис. 1).

Так как свободная ПАСК вызывает раздражение слизистой оболочки желудка, то ее с успехом вводили в виде солей различных металлов (5). Первой нашла широкое применение соль натрия, которая используется и в настоящее время (6). Соли кальция являются очень эффективными в случаях легочного туберкулеза, дают высокую концентрацию в сыворотке крови и хорошо переносятся больными (7). Позже стали применять калиевую соль, ее переносили многие пациенты, которые не могли употреблять ПАСК и ее натриевую соль (8).

Натриевая соль (Na-ПАСК) резорбируется и элиминировается быстрее, чем чистая кислота (№ 5, рис. 1), а калиевая соль (K-ПАСК), по всей вероятности, еще быстрее. Кальциевая соль (Ca-ПАСК) резорбируется медленнее, чем соли других металлов и дает более высокую концентрацию в сыворотке крови.

Весьма интересным препаратом является комбинация, в которой гранулы ПАСК и гранулы Na-ПАСК присутствуют в равных соотношениях, спрессованные в таблетку, что соответствовало 0,5 г ПАСК (№ 9, рис. 1). Половина Na-ПАСК поднимала концентрацию в сыворотке крови на довольно высокий уровень, кислотный компонент, в свою очередь, удерживал ее на этом уровне. Клинически этот препарат переносился удивительно хорошо (9).

Таблетки, которые содержали свободную ПАСК вместе с противокислотными веществами, влияли на организм как соли металлов. Довольно вероятно, что нейтрализующий компонент реагирует с ПАСК сразу же после растворения таблетки в желудке больного.

Несколько более новым препаратом ПАСК являются кальций-бензоил-ПАСК и фенил-ПАСК, которые получили признание из-за хорошей переносимости. Концентрация же, достигаемая этими препаратами в сыворотке крови, — низкая и непостоянная (7), вследствие чего они вряд-ли имеют такой эффект в лечении туберкулеза как ПАСК.

Новейшим и имеющим некоторое значение препаратом является кальций-алюминий-ПАСК (Ca-Al-ПАСК), его применяют уже в течение нескольких лет и он хорошо переносится больными (10). Концентрация в сыворотке при применении этого препарата несколько ниже, чем при чистой ПАСК, но все же достаточная.

По крайней мере 2/3 количества ПАСК, принятого в виде

кислоты или соли металла элиминируется мочой в течение 24 часов в лабораторно определяемой форме. При кальций-алюминий-ПАСК мочой элиминируется примерно половина всего количества. От всего количества ПАСК, которое адсорбировано на ионообменной смоле, в моче можно найти только 1/3 (табл. 1).

Индивидуальные факторы.

У пациентов старшего возраста резорбция и элиминация происходили медленнее. Имелось некоторое различие у мужчин и женщин. В результате того, что для всех больных применялась одинаковая доза, для маленьких пациентов она была относительно больше, что, в свою очередь, отразилось на концентрации в сыворотке.

На элиминацию ПАСК из организма оказывают влияние некоторые неизвестные, врожденные факторы, например, так называемое ацетилирование. У отдельных больных, у которых отмечалась слишком медленная или слишком быстрая элиминация одного препарата ПАСК, при применении других препаратов элиминация оказалась аналогичной.

Состав пищи и её рН, по всей вероятности, также имеют значительное, а иногда и неожиданное влияние на концентрацию ПАСК в сыворотке. Mitchell (11) также указывал на мешающее действие нейтрализующих факторов.

Низкая концентрация ПАСК в сыворотке имеется при поносе и других интеркуррентных заболеваниях, когда способность организма полностью усваивать ПАСК заторможена.

Параллельно применяемые лекарства могут иметь три различных влияния на результаты определения ПАСК. Во-первых, они могут притормозить элиминацию ПАСК из организма и этим повысить концентрацию ПАСК в сыворотке. Во-вторых, они могут реагировать с препаратом, образуя цветное соединение, которое абсорбирует свет при спектрофотометрическом определении. В-третьих, их естественный цвет в растворах может мешать фотометрированию.

Из лекарств, препятствующих экскреции ПАСК, наиболее известным является пробенецид (п-[ди-н-пропилсульфамил]-бензойная кислота) (12), применяемый для повышения концентрации ПАСК в крови (13). Е. А. Снегирев (14) указал, что эта-мид обладает таким же действием. Фенилбутазон (3,5-диокси-1,2-дифенил-4-н-бутилпиразолидин) и иргипирин (комбинация равных частей фенилбутазаона и диметиламино-фенил-диметилпиразолона) имеют замедляющее влияние на элиминацию ПАСК (15, 16). Бутадион применяли в комбинации с противотуберкулёзными препаратами (17, 18).

Указанному методу свойственно то, что лекарства, содержа-

щие свободные аминогруппы, связанные с ароматным ядром, например, препараты типа сульфонамидов, практически дают ту же желтоватую окраску раствора. Имеется также много других лекарств и биологических препаратов, которые с реактивом для цветной реакции (реактив Эрилиха) образуют цветные соединения: антипирин, арсфенамин, триптофан, белки, алкалоиды спорыньи, нитриты, амидопирин, ацетанилид и др. (19). В день исследования и за день до него лучше всего не принимать никаких лекарств. Для большинства мешающих веществ достаточно 30 часов, чтобы элиминироваться из организма. Некоторые из них, например, иргипирин и фенилбутазон имеют постоянную концентрацию также после однократного применения (20), вследствие чего следует прекратить их приём по крайней мере за 3 дня до проведения исследования.

Цвет некоторых цветных веществ (акрифлавин, трипафлавин), применяемых для лечения, мешает спектрофотометрическому определению (19).

Нормальные составные части сыворотки крови и мочи, в частности уробилиноген, дают ту же цветную реакцию (21), образуя, таким образом, «основной уровень ПАСК» в сыворотке 0,5—1,0 мг% и в моче — 2,5—5,0 мг% (1). Поэтому у больных желтухой подобное определение не проводится (22).

Неточности при проведении клинических определений являются причиной ошибок. При взятии крови следует придерживаться точного времени. Если количество мочи измеряется неточно, то вычисляемое общее количество выделившейся ПАСК может оказаться грубо ошибочным, так как при лабораторном определении мочу разбавляют в 100 раз. Сбор мочи может быть неполным, например, при поносе, менструации, у пожилых больных вследствие забывчивости и по другим причинам. При взятии пробы общее количество нужно до этого взбалтывать, чтобы проба оказалась правильной.

Точность лабораторного метода.

В средних концентрациях наиболее точной является спектрофотометрия. Если уровень ПАСК ниже 1,3 мг%, то уже спектрофотометрическая ошибка превышает 5%.

Наименьшая ошибка этого лабораторного метода составляет примерно 5%. Если уровень ПАСК ниже 3 мг%, то ошибка не больше 10%, если же концентрация ниже 1 мг%, то при определении в результатах определения отмечается большая вариация и пределы ошибки достигают ± 30 —50%.

Выводы

Различные препараты ПАСК имеют большие отличия, которые частично зависят от их химической структуры и частично от глазировки. Поэтому перед более широким применением соответствующего препарата нужно провести проверку, определяя концентрацию в сыворотке и в моче.

В случаях, когда больные плохо переносят ПАСК, необходимо проверить нет ли у них слишком высокой концентрации ПАСК в сыворотке.

С целью получения правильных результатов при помощи описанной методики и элиминирования факторов, могущих помешать определению, необходимо строго придерживаться данной инструкции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lehmann, J. — Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1951, 3, 4, 306—310.
2. Werner, A. E. A. — Lancet, 1939, 1, 1, 18—20.
3. Haaranen, J. H., Pikkola, E. — Nord. Med., 1964, 72, 30, 902—904.
4. Hollander, A. G. — Amer. Rev. Tuberc., 1955, 72, 4, 548—551.
5. Päätiälä, J. — Acta Chir. Scand. 1962, 124, 3, 207—212.
6. Ашбель, С. И. — Пробл. туб. 1956, 34, приложение к № 6, 4—5.
7. Bang, H. O., Strandgaard, E. — Acta Tuberc. Scand., 1957, 34, 1—2, 58—75.
8. Molthan, L., Cohen, R. V., Zarafonitis, C. J. D. — Amer. Rev. Tuberc., 1955, 71, 2, 220—227.
9. Haaranen, J. H. — Käytännön Lääkäri, 1963, 6, 3, 107—112.
10. Bonnet, P. A., Viallier, J. — Rev. Tuberc., 1963, 27, 12, 1209—1220.
11. Mitchell, R. S., Bell, J. C. — Modern Chemotherapy of Tuberculosis, Medical Encyclopedia Inc. New-York, 1958.
12. Janszen, H. — J. Lab. Clin. Med., 1951, 38, 2, 227—233.
13. Israel, H. L., Mick, F., Boger, W. P. — Amer. Rev. Tuberc., 1951, 64, 4, 453—460.
14. Снегирев, Е. А. — Пробл. туб. 1962, 40, 4, 87—92.
15. Pulver, R., Wilhelmi, G. — Schweiz. Z. Tuberk., 1952, 9, 2, 86—97.
16. Regli, J., Pulver, R. — Schweiz. Z. Tuberk., 1952, 9, 4, 312—318.
17. Вильдерман, А. М. — Пробл. туб. 1962, 40, 7, 33—39.
18. Оленева, Т. Н., Сумбатов, Г. А., Евдокимова, В. М., Ку-машенская, Е. А. — Пробл. туб. 1962, 40, 7, 39—44.
19. Merck, E., AG. — Medizinisch-chemische Untersuchungs-Methoden, 10. Aufl. Darmstadt, 1962.
20. Gsell, O., Müller, W. — Schweiz Med. Wschr., 1950, 80, 12, 310—316.
21. Gössner, W. — Klin. Wschr., 1948, 26, 35—36, 567—568.
22. Lehmann, J. — Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1952, 4, 2, 142—151.

PAS'I MÄÄRAMISEST VERESEERUMIS JA URIINIS NING SELLE KLIINILINE TÄHTSUS

J. H. Haapanen

Resümee

Kirjeldatakse detailselt PAS'i määramise tehnikat vereseerumis ja uriinis. Esitatakse 184 tuberkuloosiga teatud 672 määramise tulemused, kasutades 36 erinevat PAS'i preparaati. Erinevate preparaatide vahel esinesid suured kõikumised. Peale individuaalsete faktorite mõjustavad PAS'i kontsentratsiooni seerumis vanus, sugu, kaal, ainevahetus, dieet jt. Palju ravimeid ja ainevahetuse produkte segavad uuringuid.

DETERMINATION OF PAS IN SERUM AND URINE AND ITS CLINICAL SIGNIFICANCE

J. H. Haapanen

Summary

The technique of the determination of PAS in serum and urine is described in detail. Results are presented of 672 tests on 184 tuberculous patients using 36 different PAS preparations. There were very marked variations between different preparations. Among the individual factors having some effect on the serum levels of PAS the following were noted: age, sex, weight, metabolism, diet, etc. Quite a number of drugs or metabolic products disturb the performance of the test.

К ВОЗРАСТНЫМ ОСОБЕННОСТЯМ ИНАКТИВАЦИИ ГИДРАЗИДА ИЗОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

А. А. Рейнвальд, Э. Д. Соколова

Эстонский институт экспериментальной и клинической медицины АМН СССР (дир. — проф. П. А. Боговский) и Республиканский противотуберкулезный диспансер (гл. врач — Э. К. Кама)

Связи с широким применением в клинике туберкулеза препаратов гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК) за последнее десятилетие продолжалось углубленное изучение механизма действия этих препаратов. За этот период, в частности, были проведены фундаментальные исследования по скорости инактивации ГИНК в организме больного и установлено клиническое значение этого феномена.

Большинство авторов (1, 2, 3 и др.), изучавших этот вопрос, считает, что слишком быстрая инактивация ГИНК существенно снижает эффективность лечения. Быстрыми инактиваторами обычно считают лиц, которые через 6 часов после приема ГИНК в количестве 4—5 мг на 1 кг веса имеют в крови уровень препарата менее 0,4 мкг/мл или же выделяющих с мочой в течение 24 часов менее 10% из принятой ГИНК в неизмененном виде (4, 5, 6).

Частота быстрой инактивации ГИНК, по данным отдельных авторов, колеблется в пределах 27—47% (1, 2, 3, 7). Имеются указания на зависимость скорости инактивации ГИНК от возраста обследуемого, но — они противоречивы. Некоторые авторы (8) считают, что способность инактивировать ГИНК повышается со старением организма. Другие же авторы (7, 9) придерживаются противоположного мнения.

Интерес к этому вопросу хорошо понятен и в связи с наличием повозрастных особенностей эффективности антибактериальной терапии туберкулеза, которые, как известно, особенно рельефно выражены в пожилом и старческом возрасте. В связи с этим исследование скорости инактивации ГИНК в возрастном аспекте представляет определенный интерес.

Материал и методика

Мы наблюдали в условиях туберкулезного стационара 100 больных активным туберкулезом легких. Из них было 64 мужчины и 36 женщин. По возрасту больные распределялись: 7—9 лет — 12; 10—14 лет — 29; 15—18 лет — 9; 27—49 лет — 6; 50—59 лет — 14; 60—69 лет — 16; 70—83 года — 14 больных. Такой возрастной состав больных был весьма удобен для изучения данной проблемы в возрастном аспекте, ибо он позволял образовать две одинаковые по численности группы контрастного возраста, по 50 человек в каждой. Первая группа состояла из детей и юношей (7—18 лет; средний возраст — 11,8 лет), вторая — из лиц среднего и пожилого возраста (27—83 года; средний возраст — 62 года).

Можно считать установленным, что продолжительность лечения препаратами ГИНК, хотя и влияет на скорость ее инактивации, но это влияние практического значения не имеет (10, 11). Поэтому в обе группы были включены как свежеевыявленные, так и находившиеся продолжительное время на учете противотуберкулезного диспансера больные.

В связи с указанным и формы туберкулеза легких были весьма различны. Первичный туберкулезный комплекс наблюдался у 12, бронхоаденит — у 23, подострый или хронический гематогенно-диссеминированный туберкулез — у 14, очаговый — у 7, инфильтративный — у 6, хронический фиброзно-кавернозный — у 23, цирроз легкого — у 2, туберкулезная эмпиема — у 1, экссудативный плеврит — у 1, туберкулезная интоксикация — у 11 больных. Бацилловыделителей было 24.

Вследствие того, что продукты превращения ГИНК в организме или вообще не обладают специфическим антибактериальным влиянием, или же это влияние резко ослаблено, практическое значение имеет определение количества только неизменной ГИНК. Последнюю можно определять как в крови, так и в моче. Давно установлено, что полученные обоими методами данные в высокой степени совпадают (12, 13). Поэтому нет необходимости проводить их параллельно. Оба способа определения имеют своих сторонников (5, 14).

Мы определяли неизмененную ГИНК в моче по методике, предложенной Wollenberg (15) и видоизмененной Л. И. Гребенником (16). В силу своей технической простоты она оказалась наиболее удобной для многократного повторения анализа с целью получения как можно более достоверных результатов. После соответствующей подготовки мочу для анализа собирали в течение 24 часов, двое суток подряд. При расхождении результатов, чаще всего из-за погрешностей при собирании мочи, анализ повторяли до получения устойчивых данных. В качестве тест-препарата применяли фтивазид в дозе 1 г.

Результаты исследования

Данные о выделении мочой ГИНК за 24 часа представлены в таблице 1. Из них следует, что в первой группе, то есть среди детей и юношей, быстрая инактивация наблюдалась гораздо чаще, чем у больных среднего и пожилого возраста — вторая группа. Ввиду же большой дисперсии данных разность арифметических средних нельзя считать существенной ($M_1 = 6,05 \pm 0,4\%$; $M_2 = 8,9 \pm 1,3\%$).

Таблица 1

Вариационный ряд больных по скорости инактивации ГИНК

Количество выделенной ГИНК в % от принятой	I группа	II группа	Всего
1—	2	1	3
2—	3	1	4
3—	10	3	13
4—	6	4	10
5—	8	4	12
6—	6	7	13
7—	3	4	7
8—	4	1	5
9—	2	8	10
10—	2	5	7
11—	1	2	3
12—	2	2	4
13—	—	3	3
14—	1	1	2
15—	—	—	—
16—	—	1	1
17—	—	1	1
18—	—	1	1
19—	—	—	—
20—	—	1	1
Итого:	50	50	100

Бросается в глаза, что распределение частот имеет неправильную форму. Имеется снижение частоты в области 7—8%. Это дает нам право рассматривать названную частоту как бы в качестве естественной границы между быстрыми и нормальными инактиваторами. Поэтому быстрыми инактиваторами мы считали тех, которые выделяли менее 8% ГИНК после дачи 1 г фтивазида. В первой группе таких оказалось 38, во второй — 24 человека, что составляет соответственно 76 и 48% всех больных рассматриваемых групп. Была проведена проверка существенности разности процентов при помощи средней ошибки

разности*. Оказалось, что $m_d = \pm 9,3\%$ при разности 28%.
 $t = \frac{28}{9,3} = 3,0$. Следовательно, преобладание быстрых инактиваторов среди молодых — статистически существенное, закономерное явление.

Кроме того, наличие связи между возрастом больного и инактивацией ГИНК было проверено и при помощи коэффициента корреляции**. Оказалось, что $r = 0,32 \pm 0,1$. Из этого следует, что между возрастом больного и выделением ГИНК существует прямая корреляционная связь средней степени.

Одновременно никакой зависимости скорости инактивации ГИНК от пола обследуемых обнаружено не было.

В группу изучения эффекта лечения в связи со скоростью инактивации ГИНК были включены все свежевывявленные больные, достаточно продолжительное время наблюдаемые нами в условиях стационара. Этих больных всего было 29, в том числе больных первой группы — 16, второй группы — 13. Большинству из этих больных, так же как и всем остальным, антибактериальное лечение проводили комбинированно, одновременно несколькими препаратами. Но ведущим препаратом в этой комбинации был один из дериватов ГИНК, чаще всего в сочетании с менее эффективными препаратами, главным образом с ПАСК.

У этих больных имели место следующие формы туберкулеза легких: первичный комплекс — у 4, бронхоаденит — у 7, туберкулезная интоксикация — у 4, хронический гематогенно-диссеминированный — у 4, очаговый — у 1, инфильтративный — у 2, хронический фиброзно-кавернозный — у 4, цирроз легкого — у 2, экссудативный плеврит — у 1 больного. Результаты лечения приведены в таблице 2.

Как видно из приведенных данных, быстрых инактиваторов было 16, нормально инактивирующих — 13. У последних, исходя из данных таблицы 2, течение туберкулеза было лучше.

Бацилловыделителей было всего 9, из них в группе сильных инактиваторов — 4, нормальных — 5. Прекращение бацилловыделения в результате лечения отмечалось только у 3 нормально инактивирующих ГИНК.

* Средняя ошибка разности (m_d) исчислялась по формуле

$$m_d = \sqrt{\frac{p_1 \cdot q_1}{n_1} + \frac{p_2 \cdot q_2}{n_2}}, \text{ где: } p = \text{процент быстрых инактиваторов, } q = 100 - p; n = \text{число членов в группе};$$

$$t = \frac{p_1 - p_2}{m_d}.$$

$$r = \frac{\sum d_1 \cdot d_2}{\sqrt{\sum d_1^2 \cdot \sum d_2^2}}, \text{ где } d = \text{разность показателя с его арифметическим средним.}$$

Таблица 2

Результаты лечения и скорость инактивации ГИНК

Результат лечения	Сильные ин-активаторы	Нормальные инактиваторы	Всего больных
Значительное улучшение	2	3	5
Улучшение	2	3	5
Только симпт. улучшение	8	7	15
Без перемен	3	—	3
Ухудшение	1	—	1
Итого больных:	16	13	29

Обсуждение результатов

Так как все наблюдаемые больные получали комбинированное антибактериальное лечение, мы не можем смело утверждать об эффективности лечения только благодаря приему препаратов ГИНК. Но результаты наблюдения, приведенные в таблице 2, по всей очевидности, согласуются с утверждениями многочисленных авторов о клиническом значении феномена скорости инактивации ГИНК: лечение препаратами ГИНК более эффективно у нормальных, чем у быстрых инактиваторов.

В противоположность некоторым авторам (17), мы не обнаружили никакой зависимости скорости инактивации ГИНК от пола обследуемого. В то же время была установлена существенная разница в характере инактивации ГИНК у пожилых и молодых. Было статистически достоверно установлено, что среди пожилых быстрые инактиваторы встречаются реже, чем среди молодых больных. По-видимому, с увеличением возраста средняя скорость инактивации ГИНК в какой-то мере замедляется. Эту зависимость, вероятно, можно изобразить не прямолинейно, а в виде какой-либо кривой. Хотя наш немногочисленный материал не дает достаточно достоверных данных для построения такой кривой, мы вправе предполагать существование криволинейной связи. Этим предположением отчасти и можно объяснить тот факт, что по методу средней ошибки разность инактивации ГИНК в первой и второй группах статистически существенна, а по методу коэффициента прямолинейной корреляции выражена только в виде связи средней степени.

Представленные данные со всей очевидностью доказывают, что среди больных пожилого возраста быстрых инактиваторов существенно меньше, чем среди молодых. Поэтому мало вероятно, чтобы неуспех антибактериального лечения пожилых больных, наблюдаемый довольно часто, сводился к особенностям инактивации препаратов ГИНК.

Выводы

1. Наряду с другими факторами, определяющими терапевтический эффект препаратов ГИНК, существенное значение имеет скорость их инактивации в организме больного.

2. Хотя быстрая инактивация ГИНК может наблюдаться в любом возрасте, среди лиц среднего и пожилого возраста она встречается реже, чем у детей и юношей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Iwainsky, H., Kauffmann, G. W., Siegel, D., Gerischer, C. — Beitr. Klin. Tuberk., 1960, **122**, 4, 324—332.
2. Harris, H. W. — Bull. Union intern. tuberc., 1962, **32**, 2 (2), 503—507. Реф.: Мед. реф. журн., разд. II, 1963, 3, 33—34.
3. Смирнов, Г. А. — Терапевт. архив, 1963, 3, 63—70.
4. Iwainsky, H., Kauffmann, G. W. — Z. ärztl. Fortbild., 1960, **54**, 10, 599—602.
5. Шмелев, Н. А., Козулицына, Т. И., Смирнов, Г. А. — Пробл. туб., 1961, 6, 32—37.
6. Смирнов, Г. А. — Пробл. туб., 1963, 11, 64—67.
7. Bartmann, K., Massmann, W. — Beitr. Klin. Tuberk., 1960, **122**, 4, 239—250.
8. Столыгво, Н. С., Теммере, В. А. — Тезисы докладов VI республиканской научно-практической конференции фтизиатров Эстонской ССР. Таллин, 1962, 72—73.
9. Broich, E., Petzold, J. — Tuberk. Arzt., 1963, 3, 160—177. Реф.: Мед. реф. журн., разд. II, 1963, 10, 22—23.
10. Iwainsky, H., Pfaffenberger, R., Jähler, H. — Z. Tuberk., 1963, **120**, 3—4, 190—193.
11. Nakanishi, M. — Acta tuberc. japon., 1963, **12**, 2, 76—87. Реф.: Мед. реф. журн. разд. II, 1964, 3, 34.
12. Sunhara, S. — Bull. Union intern. tubercul., 1962, **32**, 2(2), 513—541. Реф.: Мед. реф. журн., разд. II, 1963, 2, 25—26.
13. Peters, J. H. — Amer. Rev. Resp. Dis., 1960, **81**, 4, 485—503.
14. Anastasatu, C., Jemna, I., Dumitru, St. — Ftiziologia, 1963, **12**, 2, 121—126. Реф.: Мед. реф. журн., разд. II, 1964, 3, 33.
15. Wollenberg, O. — Klin. Wochenschr., 1952, 30, 37—38, 906—907.
16. Гребенник, Л. И. — Пробл. туб., 1961, 4, 69—74.
17. Gangadharam, P. R., Bhatia, A. L., Radhakrishna, S., Selkon, J. B. — Indian Journ. Tuberc., 1962, 9, 2, 111—123. Реф.: Мед. реф. журн., разд. II, 1963, 1, 31—32.

ISONIKOTIINHAPPE HÜDRASIIDI INAKTIVEERUMISE EALISI ISEÄRASUSI

A. Reinvald, E. Sokolova

Resümee

Uuriti isonikotiinhappe hüdrasiidi (INH) inaktiveerumist 100 statsionaarsel kopsutuberkuloosihagel muutumatu INH hulga määramise teel uriinis Wollenbergi järgi. Haiged jagunesid võrdsest kaheks ealiselt kontrastseks grupiks: I grupp — lapsed ja noorukid, II grupp — kesk- ja vanemaealised (27—83 a.).

Saadud andmetest selgus, et kuigi kiire INH inaktiveerumine võib esineda igas eas, esineb ta siiski märksa sagedamini noorukitel ja lastel. Seetõttu INH kiired inaktivaatorid moodustasid 76% esimese ja ainult 48% teise grupi haigetest.

Haigete ea ja INH inaktiveerumise kiiruse vahel on olemas keskmise tihedusega positiivne korrelatsioon ($r = 0,32 \pm 0,1$).

Töö tulemused lubavad väita, et ravi efektiivsus oleneb suurel määral INH ainevahetusest.

ZU DEN VOM ALTER BEDINGTEN BESONDERHEITEN DER INAKTIVIERUNG VON ISONIKOTINSÄUREHYDRAZID

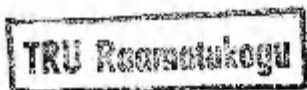
A. Reinvald, E. Sokolova

Zusammenfassung

Es wurde die Inaktivierung von Isonikotinsäurehydrazid (INH) bei 100 Lungentuberkulosekranken untersucht. Dazu wurde freies INH im 24-Stunden-Harn nach Wollenberg bestimmt. Die untersuchten Kranken wurden dem Alter nach in zwei gleichgroße Gruppen eingeteilt. Die erste bestand aus Kindern und Jugendlichen im Alter von 7 bis 18 Jahren, die zweite aus Erwachsenen von 27 bis 83 Jahren.

Obwohl schnelle Inaktivierer in beiden Gruppen vorgefunden wurden, konnte man feststellen, daß sie viel öfter bei Kindern und Jugendlichen vorkommen. Die schnellen INH-Inaktivierer stellten in der I Gruppe 76% dar, in der zweiten aber nur 48%. Zwischen dem Alter und der INH-Inaktivierung erwies sich eine mäßige positive Korrelation ($r = 0,32 \pm 0,1$).

Auf Grund der gewonnenen Ergebnisse glauben wir behaupten zu dürfen, daß der Therapieerfolg in großem Maße vom INH-Stoffwechsel abhängt.



SERUM PROTEINOGRAM AS THE INDEX OF THE REACTIVITY OF THE ORGANISM IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

Heinart Sillastu

Chair of Internal Diseases and Pathological Physiology, State University of
Tartu, Estonian S. S. R.

(Head: Prof. K. Kõrge, M. D.)

Tartu Anti-Tuberculosis Dispensary

(Chief Physician: G. Arro)

The investigation of blood serum proteins is of marked significance in the diagnosis of various pathological processes and in the evaluation of the results of the treatment (1, 2, 3, 4, etc.). Much attention has been paid to the separation of blood proteins in patients with pulmonary tuberculosis (5, 6, 7, 8, etc.).

According to Seibert and co-workers (9) there is a rise in gamma globulin fraction and a fall in albumin in patients with minimal pulmonary tuberculosis. Moderately advanced cases are characterized by the further rise in gamma globulin and by the increase in α_2 globulin. In patients with far advanced tuberculosis there is a rise in all globulin fractions with a simultaneous decrease in albumin. A rise in α_2 globulin reflects tissue destruction. Volk et al. (10) are largely of the same opinion. They also consider the rise in gamma globulin to be a good diagnostic index as it increases with an advance of the severity of the disease. Other investigators (11, 12), too, emphasize the significance of the increase in gamma globulin in patients with pulmonary tuberculosis.

According to Jahnke and Scholtan (13), Pätäälä and Turunen (14), Benhamou et al. (15, 16), Berezchkova (5), Rudoi (6), Maslennikova (8) and others exudative pulmonary tuberculosis is mainly characterized by the decrease in albumin and by the increase in α_2 globulin (to a lesser extent than in α_1 fraction), while gamma globulin may also be considerably increased. Rudoi (6), Benhamou et al. (15), Gilliland et al. (17), Leggat (18) and others believe that the rise in α_2 globulin simultaneously with the fall in albumin is the main index of the pulmonary exudative tuberculous process.

Most authors have investigated patients with relatively fresh

pulmonary processes and to a lesser extent patients with a long history and with old cavities in the lungs. But the reactivity of the organism may be different in various immuno-biological states. For instance in cases with fresh pulmonary tuberculosis there may predominate a state of high specific sensitivity, infiltrative-exudative changes in the lungs and various patho-physiological disturbances which may disappear relatively rapidly during treatment. On the other hand, the patients with chronic cavitory processes are frequently characterized by a lowered specific sensitivity, permanent patho-physiological disturbances and dystrophic processes.

At the Chair of Internal Diseases of Tartu State University and at the Tartu Anti-Tuberculosis Dispensary the necessary attention has been paid to the investigation of blood proteins. We have been engaged in the separation of blood serum proteins since 1955. The method of paper electrophoresis (19) was used for the first time in the Estonian S. S. R. by the present author in co-operation with E. Veinpalu, Cand. Med. Sc. The results of our investigation, partly published earlier (20,21), now make it possible to draw broader conclusions.

Methods

The work was carried out at the Tartu Anti-Tuberculosis Dispensary. 232 patients suffering from pulmonary tuberculosis were investigated. The age the patients ranged from 11 to 74, of whom 93 were women and 139 men. For the determination of normal values and physiological ranges 28 healthy persons were investigated 1—3 times (49 determinations in all). The age of the healthy persons was from 14 to 48, of whom 17 were women and 11 men.

The distribution of patients according to diagnosis is given in Table 1.

Distribution of Patients According to Diagnosis

Table 1.

Nodal pulmonary tuberculosis at the infiltrative stage	Infiltrative pulmonary tuberculosis		Chronic hematogenous disseminated pulmonary tuberculosis		Chronic fibrocavernous pulmonary tuberculosis
	at the infiltrative stage	at the cavitory stage	at the infiltrative stage	at the cavitory stage	
19	34	51	20	37	71
	85		57		

The patients suffering from chronic fibrocavernous pulmonary tuberculosis (71 cases) were divided into 3 groups. The first and second groups consisted of 51 patients who were hospitalized on grounds of a new outbreak of pulmonary tuberculosis. The tuberculous process in patients of the first group (18 cases) was relatively limited and in these patients it would have been possible to employ surgical treatment after long-term preliminary chemotherapy and after the stabilization of the pulmonary process. These patients were a peculiar control-group for the patients of the second group, which consisted of 33 tuberculous chronic patients. In all of them the fibrocavernous process was extensive, both lungs were affected and it was only possible to carry out conservative therapy. The third group consisted of 20 patients who were investigated in a state of stabilization of the pathological process. In most of these patients (in 12) the pulmonary tuberculosis was limited and surgical treatment was possible in the future.

In all the patients the total protein content and the serum protein fractions were determined. The separation of serum proteins in 212 patients was carried out during the first days after hospitalization. Therefore the corresponding shifts in serum proteins characterize the changes at the stage of an outbreak of tuberculosis. These patients were investigated dynamically (with few exceptions) during the treatment. 20 patients at the stage of the stabilization of chronic fibrocavernous tuberculosis were investigated once in dispensary conditions.

The total protein content was determined refractometrically, the serum protein fractions — by means of paper electrophoresis. The total alpha fraction, albumin/globulin ratio, albumin/alpha₂ globulin ratio and albumin/gamma globulin ratio were computed.

The statistical analysis, especially the t-test, was carried out for a correct interpretation of the results obtained. The zero hypothesis was considered insignificant if its probability P was less than 0.05.

Results and Discussion

The arithmetical means, standard deviations and probability of blood serum proteins in 212 tuberculous patients are given in Table 2. From this table it is seen that the patients with different forms of pulmonary tuberculosis are characterized by marked changes in the serum proteinogram at the stage of the outbreak.

The decrease in albumin and the increase in globulin is the main characteristic change. The increase in globulin takes place chiefly on account of alpha₂ and gamma globulin, and to a lesser extent on account of alpha₁ and even less on account of beta globulin fraction. The shifts in protein fractions are clearly expressed

Table 2

Arithmetical Means (\bar{x}), Standard Deviations ($\pm\sigma$) and Probability (P) of Serum Proteins in Healthy Persons and in Patients with Various Forms of Pulmonary Tuberculosis Before the Beginning of the Treatment

Group of Patients	Number of Patients	Index	In Relative Percentage					In Gramme Percentage										Ratio		
			Globulin					Albumin	Total Protein	Albumin	Globulin					Albumin	Albumin/ globulin	Albumin/ a_2	Albumin/ γ	Albumin/ β
			a_1	a_2	β	γ	$a_1 + a_2$				a_1	a_2	β	γ	$a_1 + a_2$					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
1	28	\bar{x} $\pm\sigma$	56.2 3.33	4.8 1.24	9.6 1.72	11.8 1.80	17.6 2.39	14.4 2.43	8.26 0.33	4.65 0.33	0.39 0.10	0.80 0.14	0.98 0.14	1.45 0.20	1.19 0.22	3.62 0.30	1.30 0.17	6.10 1.62	3.28 0.63	
2	19	\bar{x} $\pm\sigma$ P	51.7 4.71 <0.01	5.6 1.24 <0.05	10.6 1.49 <0.05	12.4 1.71 >0.1	19.7 2.36 <0.01	16.1 2.32 <0.05	8.29 0.33 >0.1	4.29 0.36 <0.01	0.46 0.10 <0.01	0.88 0.14 <0.01	1.03 0.14 >0.1	1.63 0.22 <0.01	1.34 0.20 <0.01	4.00 0.40 <0.01	1.09 0.20 <0.01	5.04 1.18 <0.05	2.68 0.49 <0.01	
3	34	\bar{x} $\pm\sigma$ P	49.9 3.80 <0.01	5.60 1.45 <0.01	11.9 2.01 <0.01	13.0 1.73 <0.01	19.7 2.01 <0.01	17.4 3.01 <0.01	8.37 0.40 >0.1	4.17 0.33 <0.01	0.47 0.14 <0.01	1.00 0.20 <0.01	1.09 0.14 <0.01	1.65 0.20 <0.01	1.46 0.28 <0.01	4.20 0.46 <0.01	1.01 0.26 <0.01	4.38 1.17 <0.01	2.57 0.41 <0.01	
4	51	\bar{x} $\pm\sigma$ P	47.1 4.81 <0.01	6.1 1.55 <0.01	13.3 2.63 <0.01	12.8 1.74 <0.01	20.7 2.64 <0.01	19.3 3.91 <0.01	8.45 0.53 >0.1	3.98 0.41 <0.01	0.51 0.14 <0.01	1.12 0.24 <0.01	1.08 0.14 <0.01	1.75 0.26 <0.01	1.64 0.37 <0.01	4.47 0.57 <0.01	0.91 0.20 <0.01	3.74 1.14 <0.01	2.33 0.50 <0.01	
5	20	\bar{x} $\pm\sigma$ P	49.9 4.80 <0.01	5.3 1.63 >0.1	12.0 1.84 <0.01	12.5 1.83 >0.1	20.3 2.57 <0.01	17.5 3.46 <0.01	8.29 0.61 >0.1	4.12 0.33 <0.01	0.44 0.14 <0.01	1.00 0.17 <0.01	1.04 0.20 >0.1	1.69 0.28 <0.01	1.44 0.30 <0.01	4.19 0.59 <0.01	1.02 0.32 <0.01	4.32 1.17 <0.01	2.52 0.45 <0.01	

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
6	37	\bar{x}	45.5	6.0	13.5	12.3	22.7	19.5	8.34	3.79	0.52	1.13	1.02	1.89	1.64	4.55	0.86	3.60	2.08
		$\pm\sigma$	6.06	1.57	2.77	1.84	3.12	3.82	0.60	0.54	0.84	0.26	0.17	0.30	0.37	0.66	0.20	1.19	0.52
		P	<0.01	<0.01	<0.01	>0.1	<0.01	<0.01	>0.1	<0.01	<0.01	<0.01	>0.1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
7	51	\bar{x}	41.8	5.7	11.8	13.9	26.8	17.7	7.63	3.22	0.43	0.90	1.05	2.03	1.33	4.42	0.73	3.63	1.63
		$\pm\sigma$	5.66	1.39	2.02	2.49	4.70	3.24	1.25	2.41	0.14	0.20	0.22	0.41	0.28	0.69	0.17	0.81	0.44
		P	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05	>0.1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

Note:

1. Healthy persons.

2. Nodal pulmonary tuberculosis at the infiltrative stage.

3. Infiltrative pulmonary tuberculosis at the infiltrative stage.

4. Infiltrative pulmonary tuberculosis at the cavity stage.

5. Chronic hemogenous disseminated pulmonary tuberculosis at the infiltrative stage.

6. Chronic hemogenous disseminated pulmonary tuberculosis at the cavity stage.

7. Chronic fibrocavernous pulmonary tuberculosis.

Arithmetical means, standard deviations and probability in Table 3 are given as in Table 2. Probability has been computed on the basis of comparison with healthy persons.

in the change of corresponding ratios. The total protein content was normal in most of the patients, with the exception of patients with a chronic fibrocavernous pulmonary process in whom a fall in the total protein content is characteristic.

The shifts in serum proteins were greater in patients with extensive infiltrative-destructive processes and depended considerably on the severity of tuberculous intoxication. The changes were smaller and more rare in patients with nodal and infiltrative forms and greater and more frequent in those suffering from chronic fibrocavernous pulmonary tuberculosis. In most of the 48 patients with a normal serum proteinogram (relative and absolute), the tuberculous process was quite limited in extent and the clinical and laboratory manifestation of the disease was slight.

Of the patients with normal protein values at the time of the outbreak of pulmonary tuberculosis, 11 had a nodal process at the infiltrative stage, 11 had an infiltrative process at the infiltrative, and 10 at the cavitory stage, 8 patients had a chronic hematogenous form at the infiltrative and 7 at the cavitory stage, and 1 patient had fibrocavernous pulmonary tuberculosis. From the data presented it is seen that pulmonary tuberculosis, even in its cavitory form, may frequently develop in case of normal serum protein values.

The differentiation of various forms revealed that the changes in blood proteins differed somewhat in different groups of patients. The fall in albumin and the rise in α_2 globulin predominated in patients with infiltrative processes while the increase in gamma globulin in their case was relatively rare and mostly small. For instance, out of 85 patients suffering from infiltrative pulmonary tuberculosis there was a relative and absolute rise in α_2 globulin in 50 and 53 cases respectively. At the same time the relative and absolute increase in gamma globulin occurred in 26 and 34 patients respectively. The shifts in protein fractions were reflected clearly also in the changes of corresponding ratios. Simultaneously with the fall in albumin/globulin ratio there occurred also a frequent lowering in albumin/ α_2 globulin ratio. The fall in albumin/gamma globulin ratio was rarer. The total protein content was elevated in 8 patients and lowered in 1 patient.

In most of the patients analyzed the tuberculous process in the lungs was fresh, discovered recently, and the patients were treated with antibacterial preparations for a very brief time before hospitalization. For instance in more than half of the patients the duration of the history was less than a month. Many of them had not been treated at all with tuberculostatics before hospitalization. Because of this and the frequent increase in α_2 globulin such an increase may be considered along with the decrease in albumin as the main index of the activity of a

Fresh exudative-destructive inflammatory pulmonary process in the serum proteinogram. For such a pulmonary process the fall in albumin/alpha₂ globulin ratio is characteristic.

The changes in protein fractions were different in patients with a chronic fibrocavernous process (Table 2). In these cases the rise in globulin was mainly due to the increase in gamma fraction, less in alpha₂ globulin. For instance a relative and absolute increase in gamma globulin occurred in 46 and 38 patients respectively. The rise in gamma globulin in these patients was rather high (up to 38.2 rel. % or 3.29 g%). The elevation in alpha₂ globulin was also quite frequent (relatively in 24, absolutely in 15 patients), but it was relatively small and did not exceed 15.1 rel.%. An exception was a patient in a severe decompensated state in whom the relative rise in alpha₂ globulin was 21.7 rel.%, while the gamma globulin value was normal. Hypoproteinaemia occurred in 15 and hyperproteinaemia in 4 patients.

The aforesaid is confirmed also by the data of Table 3, where the values of separate groups of patients with chronic fibrocavernous pulmonary tuberculosis are given. This table shows that the changes in blood proteins are the greatest in 33 tuberculous chronic patients (the second group). Along with the decrease in albumin and the increase in gamma and alpha₂ globulin, there is frequently also a rise in alpha₁ and beta globulin fractions. 11 patients of this group had hypoproteinaemia and only 1 — hyperproteinaemia. The group as a whole is characterized by a fall of total protein content ($P < 0.01$).

The patients of the first group are also characterized mainly by the same changes in the serum proteinogram. But the fall in albumin and the rise in gamma and alpha₂ globulin is smaller compared with the chronic patients. The increase in alpha₁ and especially in beta globulin was rarer. 4 patients had hypoproteinaemia and 3 — hyperproteinaemia. The fall in total protein content in the group as a whole is insignificant ($P < 0.1$). The latter indicates the better general condition of these patients. In one patient the relative and absolute values of the serum proteinogram were normal.

The decrease in albumin and the increase in gamma globulin predominate also in patients with a stabilized fibrocavernous process ($P < 0.01$). At the same time the relative and absolute increase in alpha₂ globulin in patients of this group is insignificant ($P > 0.1$). Differently from the previous patients the total protein content in the group as a whole is a little elevated ($P < 0.05$). One patient had hypoproteinaemia and 5 — hyperproteinaemia. It may be possible that the duration of the venous stasis (22,23) had an influence on the total protein content while there were some difficulties with the puncture of blood vessels

Table 3

Arithmetical Means, Standard Deviations and Probability of Serum Proteins in Patients with Chronic Fibrocavernous Pulmonary Tuberculosis

Group of Patients	Number of Patients	Index	In Relative Percentage					In Gramme Percentage					Ratio						
			Albumin			Globulin		Total Protein	Albumin	Globulin			Albumin/ globulin	Albumin/ α_2 globulin	Albumin/ γ globulin				
			α_1	α_2	β	γ	$\alpha_1 + \alpha_2$			α_1	α_2	β				γ	$\alpha_1 - \alpha_2$	$\alpha_1 + \alpha_2 + \gamma$	
I	18	$\bar{x} \pm P$	46.8 2.89 <0.01	5.3 1.35 <0.05	11.3 1.65 <0.01	13.0 2.04 >0.1	23.6 2.42 <0.01	16.6 2.53 <0.01	8.09 0.98 <0.1	3.78 0.52 <0.01	0.42 0.10 >0.1	0.92 0.17 >0.1	1.05 0.20 >0.1	1.92 0.37 <0.01	1.34 0.22 <0.05	4.31 0.62 <0.01	0.88 0.10 <0.01	4.17 0.97 <0.01	2.02 0.30 <0.01
II	33	$\bar{x} \pm P$	39.0 4.88 <0.01	5.9 1.38 <0.01	12.1 2.18 <0.01	14.4 2.60 <0.01	28.6 4.69 <0.01	18.0 2.80 <0.01	7.38 1.40 <0.01	2.91 0.70 <0.01	0.43 0.14 >0.1	0.89 1.20 <0.01	1.05 0.26 <0.1	2.09 0.45 <0.01	1.33 0.28 <0.01	4.47 0.77 <0.01	0.65 0.14 <0.01	3.30 0.66 <0.01	1.42 0.11 <0.01
III	20	$\bar{x} \pm P$	48.9 7.20 <0.01	3.8 2.07 >0.1	10.0 2.67 >0.1	11.7 3.11 >0.1	25.6 7.86 <0.01	13.8 2.29 >0.1	8.57 0.95 <0.05	4.16 0.64 <0.01	0.32 0.17 >0.1	0.86 0.22 >0.1	0.99 0.26 >0.1	2.23 0.82 <0.01	1.18 0.22 >0.1	4.40 0.89 <0.01	0.99 0.26 <0.1	5.20 1.58 <0.05	2.13 0.81 <0.05

Note:

I and II — Patients at the stage of a new outbreak.

III — Patients at the stage of stabilization.

in 3 patients. The serum proteinogram was normal in 3 patients with stabilized chronic destruction.

The shifts in serum proteins in patients with chronic fibrocavernous processes are also clearly revealed in the changes of the corresponding ratios. These patients are characterized both by a fall of the albumin/globulin ratio, and a decrease in the albumin/gamma globulin ratio. The fall in the albumin/alpha₂ globulin ratio was considerably more rare.

The history of the disease was long in all patients with chronic fibrocavernous pulmonary tuberculosis and ranged from 2 to 12 years. These patients had earlier been repeatedly and permanently treated with various tuberculostatic preparations. Because of this the changes in the serum proteinogram may to some extent characterize the chronicity of the destructive pulmonary process. This state frequently develops against the background of a lowered reactivity — of hypoergy. The increase in gamma fraction may be mainly explained by a rise of the nonspecific gamma globulin. At the same time it is important to consider also the factors that may favour a rise in gamma globulin, such as hepatic disturbances, insufficiency of the cardio-vascular system, amyloidosis, etc.

During effective clinical treatment the serum proteinogram normalized or there was a tendency towards normalization in patients with fresh pulmonary tuberculosis. The rise in albumin and the fall in formerly elevated globulin fractions were the characteristic shifts in the direction of recovery. The total protein content also normalized. The normalization of serum proteins in most cases took place during 2 to 3 months after the beginning of the treatment.

The patients with chronic fibrocavernous pulmonary tuberculosis also revealed a tendency to normalization during the treatment. But this tendency was slow and took many months. Nevertheless, the pathological changes in the serum proteins, mainly the decrease in albumin and the increase in gamma globulin, remained nearly in all patients, but they were less marked than those before the beginning of the treatment. The persistence of pathological shifts in the serum proteinogram in cases with chronic fibrocavernous pulmonary tuberculosis is also corroborated by the results obtained in the investigation of patients at the stabilization stage of fibrocavernous process.

Summary

A decrease in albumin and an increase in alpha₂ and gamma globulin are the main characteristic changes in the serum proteinogram in patients with different clinical forms of pulmonary

tuberculosis at the outbreak stage. The rise in α_1 and beta globulin takes place more rarely.

Dysproteinaemia is the more expressed, the more extensive are the changes in the lungs and the severer the tuberculous intoxication.

The rise in α_2 globulin simultaneously with a fall in albumin is the main index of the activity of fresh exudative-inflammatory pulmonary tuberculosis in the serum proteinogram. In these cases the increase in gamma globulin is also frequent, but it is usually relatively slight. The total protein content is normal or may have a tendency to hyperproteinaemia.

The patients with chronic fibrocavernous processes are mainly characterized by a decrease in albumin and an increase in gamma globulin. In these patients the rise in α_2 globulin is also frequent, but relatively slight, and it does not characterize the activity of the tuberculous pulmonary process to such an extent as it does in patients with a short history and fresh pulmonary changes. The total protein content frequently shows a tendency to hypoproteinaemia.

REFERENCES

1. Wuhrmann, F., Wunderly, Ch. — Die Bluteiweisskörper des Menschen. Basel, 1957.
2. Riva, G. — Das Serumeiweissbild. Bern, 1957.
3. Odenthal, H. — Entzündung und Bluteiweisskörper. Stuttgart, 1958.
4. Степашкина, К. И. — Клиническое толкование сдвигов белков крови. Киев, 1963.
5. Бережкова, К. В. — Электрофоретическое исследование белковых фракций сыворотки крови при туберкулезе. Канд. дисс. Москва, 1956.
6. Рудой, Н. М. — Изменения белкового состава сыворотки крови у больных некоторыми формами туберкулеза легких по данным исследования методом электрофореза на бумаге. Канд. дисс. Москва, 1956.
7. Шешина, В. А. — Белковые фракции сыворотки крови при различных формах и фазах туберкулеза у детей. Автореф. канд. дисс., Ленинград, 1958.
8. Масленникова, Н. К. — Электрофоретическое определение белковых фракций сыворотки крови у больных различными формами туберкулеза. Автореф. канд. дисс., Харьков, 1959.
9. Seibert, F. B., Seibert, M. V., Atno, A. J., Campbell, H. V. — J. Clin. Invest., 1947, 26, 1, 90—102.
10. Volk, B. W., Saifer, A., Johanson, L. E., Oreskes, I. — Amer. Rev. Tuberc., 1953, 67, 3, 299—321.
11. Schaffner, F., Turner, G. C., Eshbaugh, D. E., Buckingham, W. B., Popper, H. — Arch. Internal. Med., 1953, 92, 4, 490—493.
12. Hever, Ö., Kalnai, E. — Orv. hetilap., 1955, 96, 2, 46—49.
13. Jahnke, K., Scholtan, W. — Beitr. Klinik Tuberk., 1951, 105, 3, 249—268.
14. Pääälä, J., Turunen, M. — Ann. Chir. Gynaecol. Fenniae, 1952, 41, 1, 1—12.

15. Benhamou, Ed., Amouch, P., Chemla, Ed. — Presse med., 1953, 61, 82, 1725—1727.
16. Benhamou, Ed., Destaining, F., Pugliese, J., Chiche, Cl., Timsitt, M. — Bull. Acad. nat. med., 1955, 139, 7—8, 156—165.
17. Gilliland, I. C., Johnston, R. N., Stradling, P., Abdel-Wahab, E. M. — Brit. Med. J., 1956, 4981, 1460—1464.
18. Leggat, O. — Brit. J. Tuberc., 1957, 51, 2, 139—145.
19. Sillastu, H., Veinpalu, E. — TRÜ Toimetised, 1957, 52, 109—117.
20. Силласту, Х. А. — О сдвигах белков сыворотки крови у больных легочным туберкулезом во время лечения пневмотораксом и комбинированного лечения пневмотораксом, антибиотиками и химиотерапевтическими препаратами. Автореф. канд. дисс., Тарту, 1959.
21. Силласту, Х. А. — Пробл. туб., 1963, 41, 7, 46—50.
22. Nordmann, J. — Presse med., 1947, 71, 830.
23. Силласту, Х. А. — Лаборат. дело, 1961, 12, 8—10.

VERESEERUMI PROTEINOGRAMM ORGANISMI REAKTIIVSUSE NÄITAJANA KOPSUTUBERKULOOSI- HAIGEIL

H. Sillastu

Resümee

Uuriti 232 kopsutuberkuloosihaiget. Kontrollrühma moodustasid 28 tervet. Kõikidel uurituil määrati vereseerumi koguvalgu sisaldus ja valgufraktsioonid. Koguvalk määrati refraktomeetriselt, valgufraktsioonid paberelektroforeetilist.

Erinevate kliiniliste vormidega kopsutuberkuloosihaigeil on vereseerumi proteinogrammis haigusprotsessi puhangu perioodis karaktersemaks muutuseks albumiinide sisalduse langus ja alfa₂-ning gamma-globuliinide tõus. Harvemini esineb tõus ka alfa₁-ja beeta-globuliinide sisalduses.

Düsproteineemia on seda tugevam, mida ulatuslikumad on muutused kopsudes ja mida tugevam on tuberkuloosne intoksikatsioon.

Alfa₂-globuliinide tõus ühes samaaegse albumiinide langusega on värske eksudatiiv-põletikulise tuberkuloosse kopsuprotsessi aktiivsuse peamiseks näitajaks seerumi proteinogrammis. Sellistel haigetel esineb sage tõus ka gamma-globuliinide sisalduses, kuid see on suhteliselt väike. Seerumi koguvalgu osas võib esineda normoproteineemia tendentsiga hüperproteineemiaks.

Haiged krooniliste fibrokaverniliste protsessidega iseloomustuvad peamiselt albumiinide languse ja gamma-globuliinide tõusuga. Alfa₂-globuliinide tõus neil haigeil on samuti sage, kuid suhteliselt väike ega karakteriseeri niivõrd tuberkuloosse kopsuprotsessi aktiivsust kui haigetel lühikese haiguse anamneesi ja värske protsessiga. Seerumi koguvalgu osas on karaktersem tendents hüpoproteineemiaks.

ПРОТЕИНОГРАММА СЫВОРОТКИ КРОВИ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ РЕАКТИВНОСТИ ОРГАНИЗМА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Х. А. Силласту

Резюме

Обследовано 232 больных туберкулезом легких. Контрольную группу составляли 28 здоровых лиц. У всех обследованных определяли содержание общего белка сыворотки крови и белковые фракции. Общий белок определяли рефрактометрически, белковые фракции — путем электрофореза на бумаге.

У больных с различными клиническими формами туберкулеза легких характерным изменением в протеинограмме сыворотки крови в период вспышки процесса болезни является снижение содержания альбуминов и повышение альфа₂- и гамма-глобулинов. Реже отмечается также повышение в содержании альфа₁- и бета-глобулинов.

Диспротеинемия тем сильнее, чем обширнее изменения в легких и чем сильнее туберкулезная интоксикация.

Повышение альфа₂-глобулинов в протеинограмме сыворотки крови при одновременном понижении альбуминов является основным показателем активности свежего эксудативно-воспалительного туберкулезного легочного процесса. У таких больных часто отмечается также повышение содержания гамма-глобулинов, но оно относительно невелико. В отношении общего белка может иметь место нормопроteinемия с тенденцией к гиперпротеинемии.

Для больных с хроническими фиброзно-кавернозными процессами характерно главным образом понижение альбуминов и повышение гамма-глобулинов. У этих больных также часто наблюдается повышение альфа₂-глобулинов, но относительно небольшое и не в такой степени характеризующее активность туберкулезного легочного процесса, как у больных с хроническим анамнезом болезни и свежим процессом. В отношении общего белка сыворотки более характерной является тенденция к гипопроteinемии.

ОБ ИЗМЕНЕНИЯХ БЕЛКОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ БУФЕРНОГО РАСТВОРА ТРИС-ЭДТА-БОРНАЯ КИСЛОТА

Х. А. Силласту, М. О. Аллик, А. А. Румм, Т. М. Вайник

Кафедра факультетской терапии и патологической физиологии (зав. — и. о. проф. К. Х. Кырге) медицинского факультета Тартуского государственного университета и стационар Тартуского противотуберкулезного диспансера (гл. врач — Г. А. Арпо)

Исследования изменения белковых фракций сыворотки крови у больных туберкулезом легких проводились многими авторами /К. В. Бережкова (1), Н. М. Рудой (2), Х. А. Силласту (3), В. А. Шешина (4), Э. В. Жмудская (5), В. А. Корякин (6) и другие/. В качестве характерного изменения при экссудативно-воспалительном процессе легочного туберкулеза большей частью отмечается повышение альфа₂-глобулинов с одновременным понижением альбуминов. Наряду с выраженным повышением альфа₂-глобулинов, наблюдается и одновременное повышение содержания гамма-глобулинов.

Для фракционирования белков сыворотки крови при помощи электрофореза на бумаге в подавляющем большинстве случаев используется буферный раствор с медиалом и вероналом. Применение этого раствора позволяет выделить в сыворотке крови следующие белковые фракции: альбумины, альфа₁-, альфа₂-, бета-, гамма-глобулины. Но сыворотка крови содержит гораздо больше белковых фракций. Aronsson и Grönwall (7) рекомендуют применять для разделения белковых фракций так называемый буферный раствор ТРИС-ЭДТА-борная кислота. Этот раствор дает возможность выделить из сыворотки крови 9 белковых фракций: преальбумины, альбумины, альфа₁-, 2 альфа₂-, и 3 бета-глобулиновые фракции и гамма-глобулины.

Разделение альфа₂-глобулинов на 2 подфракции имеет большое практическое значение, так как повышение альфа₂-глобулинов при одновременном понижении альбуминов считается в протеинограмме сыворотки крови главным показателем активности экссудативно-деструктивного процесса туберкулеза легких (2, 3, 8, 9).

Таблица 1

Средние арифметические белков сыворотки крови (\bar{x}), средние квадратические отклонения ($\pm\sigma$) и достоверность (P) у здоровых и больных различными клиническими формами туберкулеза до лечения

Исследуемые	Число исследуемых	Отметка	В относительных процентах								общий белок	альбумины	В абсолютных процентах								Коэффициент				
			альбумины	глобулины									альбумины	глобулины							A/Γ	A/a ₂ ¹	A/a ₂ ²	A/a ₂	A/γ
				α ₁	α ₂ ¹	α ₂ ²	β	γ	α ₂	α ₁ + α ₂				α ₁	α ₂ ¹	α ₂ ²	β	γ	α ₂	α ₁ + α ₂					
1.	23	\bar{x}	52,5	3,7	3,5	7,4	13,8	19,1	10,9	14,7	8,37	4,40	0,31	0,30	0,61	1,15	1,60	0,91	1,22	3,97	1,12	16,04	7,54	4,99	2,75
		$\pm\sigma$	3,89	1,28	0,94	1,57	1,82	2,09	2,24	2,99	0,42	0,41	0,10	0,07	0,14	0,14	0,20	0,17	0,24	0,35	0,20	6,33	1,98	1,80	0,53
2.	10	\bar{x}	49,4	3,6	5,1	7,9	14,0	20,0	13,0	16,6	8,21	4,06	0,30	0,42	0,65	1,15	1,63	1,07	1,36	4,15	0,99	11,8	6,47	4,34	2,57
		$\pm\sigma$	3,86	1,34	1,64	1,34	1,58	2,72	2,26	3,26	0,35	0,36	0,10	0,20	0,10	0,14	0,17	0,20	0,28	0,37	0,14	7,23	3,21	1,33	0,47
		P	<0,05	>0,1	<0,01	>0,1	>0,1	>0,1	<0,05	>0,1	>0,1	<0,05	>0,1	<0,01	>0,1	>0,1	>0,1	<0,05	>0,1	>0,1	<0,05	<0,1	>0,1	>0,1	>0,1
3.	11	\bar{x}	50,9	2,9	4,2	8,9	14,4	18,6	13,2	16,3	8,39	4,26	0,25	0,36	0,75	1,20	1,56	1,11	1,36	4,22	1,06	13,3	5,99	4,04	2,80
		$\pm\sigma$	5,11	0,77	1,14	1,61	1,18	2,43	2,47	1,55	0,30	0,45	0,07	0,10	0,14	0,10	0,22	0,22	0,28	0,55	0,20	4,71	1,75	1,14	0,60
		P	>0,1	<0,05	<0,1	<0,1	<0,1	>0,1	<0,05	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	<0,01	>0,1	>0,1	<0,01	>0,1	<0,1	>0,1	>0,1	<0,05	>0,1	>0,1
4.	15	\bar{x}	45,7	4,6	5,9	8,3	14,3	21,2	14,2	18,8	8,38	3,83	0,38	0,49	0,70	1,20	1,77	1,19	1,57	4,55	0,86	2,92	6,03	3,56	2,21
		$\pm\sigma$	6,43	1,53	8,72	2,27	1,32	2,80	3,66	4,92	4,12	0,60	0,12	0,22	0,18	0,14	0,25	0,28	0,40	0,54	0,21	5,82	2,44	1,23	0,52
		P	<0,01	<0,05	<0,01	>0,1	>0,1	<0,05	<0,01	<0,01	>0,1	<0,01	>0,5	<0,01	<0,1	>0,1	<0,05	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,05	>0,01	<0,01
5.	5	x	45,6	5,5	7,1	7,2	12,3	22,3	14,4	19,9	8,67	3,95	0,47	0,63	0,63	1,07	1,92	1,26	1,73	4,72	0,84	6,42	6,56	3,21	2,08
		$\pm\sigma$	2,49	0,84	0,63	1,64	1,34	2,95	2,10	1,98	0,32	0,20	0,07	0,10	0,14	0,14	0,22	0,22	0,22	0,32	0,09	0,98	1,48	0,50	0,36
		P	<0,01	<0,01	<0,05	>0,1	<0,1	<0,01	<0,01	<0,01	>0,1	<0,05	<0,01	<0,01	>0,1	>0,1	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	>0,1	<0,05
6.	23	\bar{x}	43,6	4,7	5,6	8,2	13,5	24,3	13,8	18,5	7,96	3,49	0,37	0,45	0,65	1,07	1,92	1,10	1,48	4,46	0,78	8,58	5,43	3,20	1,84
		$\pm\sigma$	4,48	1,51	1,51	1,42	2,12	3,22	1,72	2,97	0,71	0,57	0,10	0,20	0,14	0,17	0,22	0,14	0,22	0,35	0,14	3,58	1,23	0,66	0,39
		P	<0,01	<0,05	<0,01	<0,1	>0,1	<0,01	<0,01	<0,01	<0,05	<0,01	<0,05	<0,01	>0,1	>0,1	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01

Примечание:

- 1) Здоровые.
- 2) Очаговый туберкулез легких в инфильтративной фазе.
- 3) Инфильтративный туберкулез легких в инфильтративной фазе.
- 4) Инфильтративный туберкулез легких в деструктивной фазе.
- 5) Хронический гематогенно-диссеминированный туберкулез легких в деструктивной фазе.
- 6) Хронический фиброзно-кавернозный туберкулез легких.

В доступной нам литературе соответствующих исследований с применением буферного раствора ТРИС-ЭДТА-борная кислота нам найти не удалось. Поэтому в качестве задачи настоящей работы мы поставили исследование разделения белковых фракций у больных легочным туберкулезом (в период вспышки туберкулезного процесса и в течение лечения) при применении буферного раствора ТРИС-ЭДТА-борная кислота.

Методика

Работа проводилась в стационаре противотуберкулезного диспансера города Тарту. Было обследовано 64 больных с туберкулезом легких в возрасте от 16 до 60 лет (20 женщин и 44 мужчины). Для получения нормальных сравнительных показателей обследованию было подвержено также 23 здоровых лица в возрасте от 20 до 54 лет (8 женщин и 15 мужчин).

На основании клинического диагноза обследованных подразделяли на больных: с очаговым туберкулезом легких в инфильтративной фазе — 10, инфильтративным туберкулезом легких в инфильтративной фазе — 11 и в деструктивной — 15, хроническим гематогенно-диссеминированным туберкулезом легких в деструктивной фазе — 5 и хроническим фиброзно-кавернозным туберкулезом легких — 23 больных. У всех обследованных определяли содержание общего белка и отдельные белковые фракции.

Aronsson и Grönwall (7) указывают на возможность разделения белковых фракций на 9 подфракций; нам аналогичного разделения получить не удалось. Ориентировочные опыты с применением буферного раствора ТРИС-ЭДТА-борная кислота дали возможность хорошо дифференцировать в сыворотке крови альбумины, альфа₁-, альфа₂¹-, альфа₂²-, бета₁-, бета₂- и гамма-глобулины (рис. 1). Поэтому в работе мы ограничились исследованием соответствующих фракций, причем, исходя из методических причин, подфракции бета-глобулинов не дифференцировались. На основании отдельных показателей белковых фракций сыворотки крови высчитывали суммарную альфа-фракцию и тотальную глобулиновую фракцию, а также отношение альбуминов и глобулинов, альбуминов и альфа₂-глобулинов, альбуминов и гамма-глобулинов. Кроме того, высчитывали также суммарную альфа₂-глобулиновую фракцию, отношение альбуминов и альфа₂¹-глобулинов и отношение альбуминов и альфа₂²-глобулинов.

Здоровых лиц обследовали однократно, больных туберкулезом легких однократно в 11 случаях и динамично в течение лечения в 53 случаях. При динамичном обследовании определение белков сыворотки крови проводили 2—4 раза, время обследования — 16—244 дня.

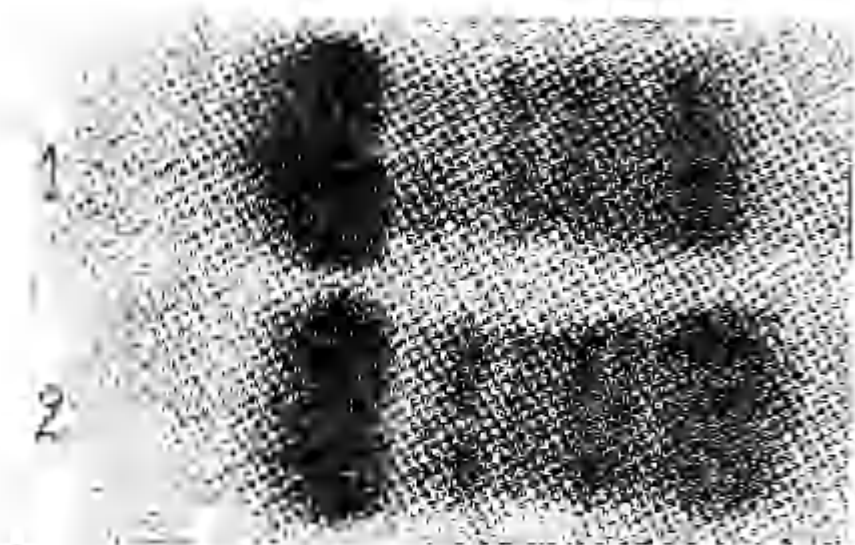


Рис. 1. Электрофореграмма сыворотки крови: 1 — здоровый, 2 — больной легочным туберкулезом.

У всех обследованных больных определение белков сыворотки проводили в первые дни после госпитализации (с некоторыми исключениями), поэтому соответствующие сдвиги белков сыворотки характеризуют изменения в период вспышки туберкулезного процесса.

Кровь (5—10 мл) для определения белков сыворотки у обследуемого брали натошак, в сидячем положении, при горизонтальном положении руки, стерильным шприцем из кубитальной вены, по-возможности с кратковременным венозным застоем.

Общий белок сыворотки определяли рефрактометрически. Белковые фракции сыворотки крови определяли методом электрофореза на бумаге (фильтровальная бумага Шлейхер-Шюлла 2043 Б), электрофорез белковых фракций производился с буферным раствором ТРИС-ЭДТА-борная кислота в аппарате для электрофореза на бумаге фирмы «ЛКВ», тип 3276.

Состав применявшегося буферного раствора: трисгидроксиметиламинометана (ТРИС) 60,5; этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) 6,0; борной кислоты 4,6 и дистиллированной воды до 1000,0 мл. Разделение белков сыворотки производили при напряжении в 250—300 вольт в течение 14—18 часов при комнатной температуре. Белки сыворотки окрашивали бромфенолсиним. Количественное определение электрофореграмм производили путем элюирования с последующим колориметрированием в электрофотоколориметре ФЭКН-57.

Для правильной оценки результатов исследования использовали статистический метод с применением t -теста. Недостовой считали нулевую гипотезу, если ее достоверность (P) была меньше 0,05.

Результаты работы

Арифметические средние, средние квадратические отклонения и достоверность белков сыворотки крови приведены в таблице 1. Из данных приведенной таблицы видно, что больные с различными формами туберкулеза легких характеризуются довольно выраженными изменениями в протеинограмме сыворотки крови.

Характерным изменением для большинства больных являлось понижение альбуминов при одновременном повышении глобулинов. Повышение глобулинов происходило главным образом за счет альфа₂-, гамма-, а также альфа₁-глобулинов. При дифференциации альфа₂-подфракции выяснилось, что повышение альфа₂-глобулинов происходит в основном за счет альфа₂¹-подфракции. Таким образом, у обследованных больных с легочным туберкулезом повышенная альфа₂¹-подфракция была по относительным содержаниям у 41 и по абсолютным у 35 больных. В альфа₂²-подфракции повышение отмечалось только соответственно у 5 и 7 больных. Приведенное показывает, что определение содержания альфа₂¹-подфракции является ценным показателем при определении активности легочного туберкулеза. Это подтверждается статистическим анализом в отношении достоверности (табл. 1). Из данных таблицы 1 видно, что повышение альфа₂¹-подфракции является значимым у всех групп больных на уровне 1% и 5% (P соответственно $< 0,01$ и $< 0,05$). Исключением являются только больные инфильтративным туберкулезом в инфильтративной фазе, у которых статистически не отмечается заметного повышения альфа₂¹-подфракции (хотя у 4 больных из 11 было установлено как относительное, так и абсолютное повышение альфа₂¹-подфракции). Изменения в белковых фракциях ясно выражаются и в изменениях соответствующих отношений (табл. 1).

Содержание общего белка у подавляющего большинства больных находилось в пределах нормы. Только у 4 больных была установлена гиперпротеинемия и у 2 больных — гипопро-
теинемия.

У больных с обширными инфильтративно-деструктивными легочными процессами сдвиги в белковых фракциях были больше и значительно зависели от интенсивности туберкулезной интоксикации. Так, у больных хроническим фиброзно-кавернозным

туберкулезом легких патологические показатели белков сыворотки крови были больше, а у больных с очаговыми и инфильтративными процессами — меньше. У большей части больных с нормальной протейнограммой сыворотки крови (17 лиц) туберкулезный легочный процесс был необширным и интоксикация слабой.

Среди больных с нормальным содержанием белков сыворотки у 3 был установлен очаговый туберкулез легких, у 7 — инфильтративный туберкулез легких в инфильтративной фазе и у 5 — в деструктивной, у 2 — хронический фиброзно-кавернозный туберкулез легких. Из приведенного видно, что деструктивные процессы в легких могут протекать при нормальном содержании белков сыворотки крови.

Изменения в белках сыворотки крови в некоторой степени зависели от длительности болезни. Так, у больных со свежими процессами, с коротким анамнезом болезни превалировало понижение альбуминов и повышение альфа-глобулинов (особенно альфа¹₂-подфракции). Причем повышение содержания гамма-глобулинов у этих больных встречалось реже и было меньшим. Для больных же с длительным кавитарным процессом (больные хроническим фиброзно-кавернозным туберкулезом легких) характерно прежде всего было понижение альбуминов и главным образом повышение гамма-глобулинов. Например, относительное и абсолютное содержание гамма-фракций было повышенным соответственно у 20 и 14 больных из 23. Содержание гамма-глобулинов у таких больных было сравнительно высоким (до 28,3 отн. % или 2,30 г %). У них же довольно часто отмечалось и повышение альфа-глобулинов, особенно альфа¹₂-подфракции, но это повышение было относительно небольшое. Сказанное подтверждает наши предыдущие результаты (10). Например, относительное повышение альфа¹₂-подфракции отмечалось у 16 и абсолютное повышение у 11 лиц из 23 больных хроническим фиброзно-кавернозным туберкулезом легких (повышение соответственно до 9,3 отн. % или 0,77 г %). Количество альфа-глобулинов повышалось больше у тех больных, у которых вследствие новой вспышки появились пневмонические очаги и более сильная интоксикация.

При эффективном лечении патологическая до лечения протейнограмма сыворотки крови нормализовалась или отмечалась тенденция к нормализации. Содержание альбуминов повышалось, а количество альфа- и гамма-глобулинов — уменьшалось. Нормализация белковых фракций в течение лечения происходила быстрее и полнее у больных со свежими легочными процессами, у которых превалировало повышение альфа-глобулиновых фракций и медленнее — у больных хроническим фиброзно-кавернозным процессом, у которых превалировало повыше-

ние гамма-глобулинов. У этих больных почти всегда сохранялось понижение альбуминов при одновременном повышении гамма-фракции. Но такие изменения в протеинограмме были выражены меньше, чем до лечения.

Заключение

Применение буферного раствора ТРИС-ЭДТА-борная кислота позволяет разделить альфа₂-глобулины на 2 подфракции. Повышение альфа₁₂-подфракции при одновременном понижении альбуминов является существенным показателем активности экссудативно-воспалительного туберкулезного процесса в легких. Инфильтративно-деструктивный туберкулез легких не всегда вызывает изменения в белковых фракциях сыворотки крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бережкова, К. В. — Электрофоретическое исследование белковых фракций сыворотки крови при туберкулезе. Канд. дисс., Москва, 1956.
2. Рудой, Н. М. — Изменения белкового состава сыворотки крови у больных некоторыми формами туберкулеза легких по данным исследования методом электрофореза на бумаге. Канд. дисс., Москва, 1956.
3. Силласту, Х. А. — О сдвигах белков сыворотки крови у больных легочным туберкулезом во время лечения пневмотораксом и комбинированного лечения пневмотораксом, антибиотиками и химиотерапевтическими препаратами. Автореф. канд. дисс., Тарту, 1959.
4. Шешина, В. А. — Белковые фракции сыворотки крови при различных формах и фазах туберкулеза у детей., Автореф. канд. дисс., Ленинград, 1958.
5. Жмудская, Э. В. — Пробл. туб., 1962, 8, 42—49.
6. Корякин, В. А. — Пробл. туб., 1962, 8, 49—55.
7. Agonsson, T., Grönwall, A. — Science Tools, 1958, 5, 2, 521—522.
8. Benhamou, Ed., Amouch, P., Chemla, Ed. — Presse med., 1953, 61, 82, 1725—1727.
9. Leggat, O. — Brit. J. Tuberc., 1957, 51, 2, 139—145.
10. Силласту, Х. А. — Пробл. туб., 1963, 7, 46—50.

VERESEERUMI VALKUDE MUUTUSTEST KOPSUTUBERKULOOSIHAIGEIL TRIS-EDTA-BOORHAPPE PUHVERLAHUSE KASUTAMISEL

H. Sillastu, M. Allik, A. Rumm, T. Vainik

Resümee

Uuriti vereseerumi valkude muutusi 64 kopsutuberkuloosihai-
gel. Kontrollrühm koosnes 23 tervest. Valgufraktsioonide elektro-
foreetiliseks eraldamiseks kasutati TRIS-EDTA-boorhappe puhver-
lahust.

Töö tulemused näitasid, et TRIS-EDTA-boorhappe puhverlahuse kasutamisel osutub võimalikuks alfa₂-globuliinfraktsiooni jagunemine kaheks alafraktsiooniks. Alfa₂-globuliinide tõus toimub peamiselt alfa₂¹-alafraktsiooni arvel. Alfa₂¹-alafraktsiooni tõus koos albumiinide samaaegse langusega on peamiseks eksudatiiv-põletikulise kopsutuberkuloosi aktiivsuse näitajaks vereseerumi proteinogrammis. Efektiivse ravi vältel toimub seerumivalkude normaliseerumine või tendents selleks.

ON THE CHANGES IN SERUM PROTEINS IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS WHEN TRIS-EDTA-BORIC ACID BUFFER SOLUTION IS USED

H. Sillastu, M. Allik, A. Rumm, T. Vainik

S u m m a r y

The changes in serum proteins were investigated in 64 patients suffering from pulmonary tuberculosis. The control-group consisted of 23 healthy persons. TRIS-EDTA-boric acid buffer solution was used for the electrophoretic separation of protein fractions.

The results of the investigation revealed that by means of TRIS-EDTA-boric acid it is possible to separate alpha₂-globulin fraction into 2 subfractions. The increase in alpha₂-globulins takes place mainly due to the increase in alpha₂¹-subfraction. The increase in alpha₂¹-subfraction and the simultaneous decrease in albumins is the main index of the activity of exudative-inflammatory pulmonary tuberculosis in the serum proteinogram. The normalization of serum proteins or a tendency towards it occurs during the effective treatment.

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ ОБ ИЗМЕНЕНИЯХ БЕЛКОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ БУФЕРНОГО РАСТВОРА С МЕДИНАЛОМ И ВЕРОНАЛОМ И БУФЕРНОГО РАСТВОРА ТРИС-ЭДТА-БОРНАЯ КИСЛОТА

Т. М. Вайник, А. А. Румм, М. О. Аллик, Х. А. Силласту

Кафедра факультетской терапии и патологической физиологии (зав. — и. о. проф. К. Х. Кырге) медицинского факультета Тартуского государственного университета и стационар Тартуского противотуберкулезного диспансера (гл. врач — Г. А. Арро)

В доступной нам литературе данных о сравнительном исследовании белков сыворотки крови при применении буферного раствора с мединал-вероналом и буферного раствора ТРИС-ЭДТА-борная кислота (1) не имеется. А это помогло бы точнее определять активность туберкулеза легких и лучше оценивать результаты лечения.

Поэтому задачей настоящей работы было сравнительное исследование сдвигов белковых фракций сыворотки крови у больных туберкулезом легких (в период вспышки туберкулезного процесса и в течение лечения) при параллельном применении для разделения белковых фракций мединал-веронал- и ТРИС-ЭДТА-борная кислота буферных растворов.

Методика

Работа проводилась в стационаре Тартуского противотуберкулезного диспансера. Было обследовано 43 больных с туберкулезом легких в возрасте от 16 до 60 лет (15 женщин и 28 мужчин). Для получения нормальных сравнительных показателей при использовании буферного раствора ТРИС-ЭДТА-борная кислота обследованию было подвергнуто 23 здоровых лица в возрасте от 20 до 54 лет (8 женщин и 15 мужчин). При применении буферного раствора с мединалом и вероналом для контроля использовали наши ранние результаты обследования здоровых лиц (2), так как определение белков сыворотки прово-

дили в том же аппарате и в одинаковых условиях. Эта группа включала 28 здоровых лиц в возрасте от 14 до 48 лет (17 женщин и 11 мужчин). Всего у больных этой группы было проведено 49 определений.

На основании клинического диагноза, обследованные больные были подразделены на следующие группы: очаговый туберкулез легких в инфильтративной фазе — 10 больных, инфильтративный туберкулез легких в инфильтративной фазе — 11 больных и в деструктивной фазе — 9 больных, хронический гематогенно-диссеминированный туберкулез легких в деструктивной фазе — 5 больных и хронический фиброзно-кавернозный туберкулез легких — 8 больных.

23 здоровых лица обследовали однократно, больных туберкулезом легких — однократно в 8 и динамично в течение лечения в 35 случаях. При динамичном обследовании определение белков сыворотки крови проводили 2—4 раза.

Общий белок сыворотки крови определяли рефрактометрически. Белковые фракции определяли методом электрофореза на бумаге (фильтровальная бумага Шлейхэр-Шюлла 2043 Б) с буферным раствором ТРИС-ЭДТА-борная кислота в аппарате для электрофореза на бумаге фирмы «ЛКВ», тип 3276.

Электрофоретическое разделение белковых фракций на бумаге с помощью буферного раствора с медиалом и вероналом проводили соответственно описанной методике (3).

Для правильной оценки результатов исследования использовали статистический метод с применением t -теста. Недостовой считали нулевую гипотезу, если ее достоверность (P) была меньше 0,05.

Результаты работы

Средние арифметические белков сыворотки крови, средние квадратические отклонения и достоверность при применении медиал-веронал буферного раствора приведены в таблице 1, а при применении ТРИС-ЭДТА-борная кислота буферного раствора — в таблице 2.

Из данных таблицы 1 видно, что для больных различными клиническими формами туберкулеза легких характерно частое понижение альбуминов и повышение альфа₂- и гамма-глобулинов в протеинограмме сыворотки крови. Реже отмечалось повышение в содержании альфа₁- и бета-глобулинов. Содержание общего белка сыворотки крови у большей части групп находилось в пределах нормы. Изменения в белковых фракциях ясно выразились также в изменениях соответствующих отношений. Указанные результаты в основном соответствуют результатам наших ранних исследований (2, 4).

Таблица 1

Средние арифметические белков сыворотки крови (\bar{x}), средние квадратические отклонения ($\pm\sigma$) и достоверность (P) при применении медианал-веронал буферного раствора у здоровых и у больных различными формами туберкулеза легких до лечения

Исследуемые	Число иссле- дуемых	В относительных процентах							В абсолютных процентах								Кэффициент			
		Отметка	глобулины				альбу- мины	общий белок	II	альбу- мины	глобулины				$\alpha_1 + \alpha_2$	A/G	A/ α_2	A/ γ		
			α_1	α_2	β	γ					α_1	α_2	β	γ						
1	28	\bar{x} $\pm\sigma$	56,2 3,33	4,8 1,24	9,6 1,72	11,8 1,90	17,6 2,39	14,4 2,43	8,26 0,33	4,65 0,33	0,39 0,10	0,80 0,14	0,98 0,14	1,45 0,20	1,19 0,22	1,30 0,17	6,10 1,62	3,28 0,63		
2	10	\bar{x} $\pm\sigma$ P	52,3 5,60 <0,01	5,6 1,58 <0,1	10,2 1,64 >0,1	11,8 1,98 >0,1	20,2 2,55 <0,01	15,9 2,85 <0,1	8,21 0,35 >0,1	4,77 0,73 >0,1	0,46 0,10 <0,01	0,84 0,14 >0,1	0,97 0,17 >0,1	1,66 0,20 >0,01	1,30 0,22 >0,1	1,12 0,26 <0,01	5,30 1,45 <0,01	2,44 0,61 <0,01		
3	11	\bar{x} $\pm\sigma$ P	53,5 3,56 <0,01	4,9 1,38 >0,1	10,5 2,12 >0,1	12,5 1,34 >0,1	17,9 3,05 >0,1	15,4 2,72 >0,1	8,39 0,30 >0,1	4,49 0,36 >0,1	0,41 0,10 >0,1	0,88 0,17 >0,1	1,05 0,14 >0,1	1,56 0,20 <0,1	1,29 0,22 >0,1	1,16 0,17 <0,01	5,28 1,45 >0,1	2,92 0,45 <0,1		
4	9	\bar{x} $\pm\sigma$ P	46,1 7,64 <0,01	6,9 1,55 <0,01	14,2 2,47 <0,01	12,1 1,67 <0,1	20,7 3,73 <0,01	21,1 3,58 <0,01	8,40 0,39 >0,1	3,87 0,65 >0,1	0,58 0,14 <0,01	1,19 0,22 <0,01	1,02 0,10 >0,1	1,74 0,62 <0,01	1,77 0,32 <0,01	0,88 0,26 <0,01	3,41 1,09 <0,01	2,35 0,81 <0,01		

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
5	5	\bar{x}	42,7	7,4	14,6	11,6	23,7	21,9	8,66	3,69	0,64	1,26	1,01	2,06	1,90	0,77	3,47	1,83
		$\pm\delta$	8,28	1,36	4,22	2,61	2,49	5,46	0,32	0,70	0,12	0,12	0,27	0,20	0,50	0,28	2,34	5,52
		P	<0,01	<0,01	<0,01	>0,1	<0,01	<0,01	<0,05	<0,01	>0,1	<0,01	>0,1	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	>0,1
6	8	\bar{x}	44,3	5,6	11,7	13,3	24,3	18,7	8,28	3,65	0,46	0,97	1,19	2,00	1,44	0,79	3,71	1,83
		$\pm\delta$	3,92	1,73	2,02	2,95	1,76	5,25	0,57	0,41	0,14	0,17	0,26	0,14	0,24	0,10	0,55	0,24
		P	<0,01	>0,1	<0,01	<0,1	<0,01	<0,01	>0,1	<0,01	>0,1	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01

Примечание: 1. Здоровые.

2. Очаговый туберкулез легких в инфилтративной фазе.

3. Инфилтративный туберкулез легких в инфилтративной фазе.

4. Инфилтративный туберкулез легких в деструктивной фазе.

5. Хронический гематогенно-диссеминированный туберкулез легких в деструктивной фазе.

6. Хронический фиброзно-кавернозный туберкулез легких.

Достоверность получена на основе сравнения со здоровыми.

Обозначение средних арифметических, средних квадратических отклонений, достоверности и коэффициента исследования в таблице 2 — значотичные.

Результаты полученные при применении ТРИС-ЭДТА-борная кислота буферного раствора (табл. 2), близки к данным, полученным при применении мединал-веронал буферного раствора. Здесь наиболее часто отмечаемыми изменениями в белках сыворотки крови также являются понижение содержания альбуминов и повышение альфа₂- и гамма-глобулинов. При дифференциации альфа₂-подфракции выяснилось, что повышение альфа₂-глобулинов происходило главным образом за счет альфа₂¹-подфракции. Относительное и абсолютное повышение альфа₂¹-подфракции наблюдалось соответственно у 28 и 25 больных из 43. Такое же повышение альфа₂²-подфракции одновременно отмечалось только у 4 и 6 больных. Приведенное указывает, что определение содержания альфа₂¹-подфракции оказывается хорошим показателем при установлении активности инфильтративно-деструктивного легочного процесса. Это также подтверждается статистическим анализом (табл. 2).

Сдвиги в протеинограмме сыворотки крови при применении обоих буферных растворов были выше у больных с обширным легочным процессом и с сильным интоксикационным состоянием, и ниже в случаях с ограниченными изменениями в легких и со слабым состоянием интоксикации. Белки сыворотки крови, при применении мединал-веронал буферного раствора, у 16 больных и при применении ТРИС-ЭДТА-борная кислота буферного раствора у 14 больных — были в норме. Подразделение этих больных по клиническим формам приведено в таблице 3.

Из данных таблицы 3 следует, что нормальное содержание белков сыворотки крови при использовании разных буферных растворов более-менее равномерное. У 3 из 16 больных при применении ТРИС-ЭДТА-борная кислота буферного раствора наблюдалась патологическая протеинограмма сыворотки крови (у всех 3 отмечалось повышение альфа₂¹-подфракции и у 1, кроме того, еще и незначительное повышение содержания альфа₁-глобулинов). Одновременно содержание белков сыворотки крови при применении мединал-веронал буферного раствора в этих 16 случаях оказалось нормальным. Приведенное указывает на возможность лучшей оценки реактивности организма при применении ТРИС-ЭДТА-борная кислота буферного раствора для разделения белковых фракций. Особенно это следовало бы учитывать в тех случаях, когда при использовании мединал-веронал буферного раствора протеинограмма сыворотки крови оказывается нормальной. Исключение составлял 1 больной с инфильтративным туберкулезом легких в деструктивной фазе, у которого при применении мединал-веронал буферного раствора белки сыворотки крови были измененными (отмечалось незначительное повышение альфа₂-глобулинов), а при применении ТРИС-ЭДТА-борная кислота — нормальными.

Во время эффективного лечения протеинограмма сыворотки

**Средние арифметические белков сыворотки крови, средние квадратические
буферного раствора у здоровых и больных**

Исследуемые	Число исследуемых	Отметка	В относительных процентах							
			альбу- мины	глобулины						
				α_1	α_2^1	α_2^2	β	γ	α_2	$\frac{\alpha_2}{\alpha}$
1.	23	\bar{x} $\pm \delta$	52,5 3,89	3,7 1,28	3,5 0,94	7,4 1,57	13,8 1,82	19,1 2,09	10,9 2,24	14,7 2,99
2.	10	\bar{x} $\pm \delta$ P	49,4 3,86 <0,05	3,6 1,34 >0,1	5,1 1,64 <0,01	7,9 1,34 >0,1	14,0 1,58 >0,1	20,0 2,72 >0,1	13,0 2,26 <0,05	16,6 3,26 >0,1
3.	11	\bar{x} $\pm \delta$ P	50,9 5,11 >0,1	2,9 0,77 <0,05	4,2 1,14 <0,1	8,9 1,61 <0,1	14,4 1,18 <0,1	18,6 2,43 >0,1	13,2 2,47 <0,05	16,3 1,55 >0,1
4.	9	\bar{x} $\pm \delta$ P	43,7 7,15 <0,01	4,7 1,74 <0,1	6,8 2,95 <0,01	8,5 1,95 <0,1	14,3 1,14 >0,1	21,9 2,92 <0,01	15,3 3,07 <0,01	20,0 4,67 <0,01
5.	5	\bar{x} $\pm \delta$ P	45,6 2,49 <0,01	5,5 0,84 <0,01	7,1 0,63 <0,05	7,2 1,64 >0,1	12,3 1,34 <0,1	22,3 2,95 <0,01	14,4 2,10 <0,01	19,9 1,98 <0,01
6.	8	\bar{x} $\pm \delta$ P	44,5 2,68 <0,01	5,0 1,38 <0,05	5,6 1,79 <0,01	8,5 1,52 <0,1	13,1 1,38 >0,1	23,3 2,70 <0,01	14,1 2,01 <0,01	19,1 3,21 <0,01

Таблица 3

**Подразделение больных с нормальной протеинограммой сыворотки крови
по клиническим формам при применении разных буферных растворов**

Исследуемые	Мединал-веронал буферный раствор	ТРИС-ЭДТА-борная кислота буферный раствор
2	5	4
3	8	7
4	2	3
5	1	—

Примечание: обозначение исследуемых аналогично таблице 1.

Таблица 2

отклонения и достоверность при применении ТРИС—ЭДТА — борная кислота различными формами туберкулеза до лечения

белок общий	альбу- мины	В абсолютных процентах							Коэффициент		
		глобулины							А/Г	А/α ₂	А/γ
		α ₁	α ₂ ¹	α ₂ ²	β	γ	α ₂	α ₂ + α ₁			
8,37 0,42	4,40 0,41	0,35 0,10	0,30 0,07	0,61 0,14	1,15 0,14	1,60 0,20	0,91 0,17	1,22 0,24	1,12 0,20	4,99 1,80	2,75 0,53
8,21 0,35 >0,1	4,06 0,36 <0,05	0,30 0,10 >0,1	0,42 0,20 <0,01	0,65 0,10 >0,1	1,15 0,14 >0,1	1,63 0,17 >0,1	1,07 0,20 <0,05	1,36 0,28 <0,1	0,99 0,14 <0,05	4,34 1,33 >0,1	2,57 0,47 >0,1
8,39 0,30 >0,1	4,26 0,45 >0,1	0,25 0,07 >0,1	0,36 0,10 >0,1	0,75 0,14 <0,01	1,20 0,10 >0,1	1,50 0,22 >0,1	1,11 0,22 <0,01	1,36 0,28 >0,1	1,06 0,20 >0,1	4,04 1,14 >0,1	2,80 0,60 >0,1
8,40 0,39 >0,1	3,68 0,67 <0,01	0,39 0,14 <0,05	0,57 0,22 <0,01	0,72 0,14 <0,05	1,20 0,24 >0,1	1,84 0,26 <0,01	1,29 0,24 <0,01	1,68 0,36 <0,01	0,79 0,24 <0,01	3,03 1,17 <0,01	2,05 0,55 <0,01
8,67 0,32 >0,1	3,95 0,20 <0,05	0,47 0,07 <0,01	0,63 0,10 <0,01	0,63 0,14 >0,1	1,07 0,14 >0,1	1,92 0,22 <0,01	1,26 0,22 <0,01	1,73 0,22 <0,01	0,84 0,09 <0,01	3,21 0,50 <0,05	2,08 0,36 <0,01
8,28 0,57 >0,1	3,69 0,51 <0,01	0,41 0,10 <0,05	0,46 0,14 <0,01	0,70 0,10 <0,1	1,08 0,17 >0,1	1,92 0,26 <0,01	1,16 0,14 <0,01	1,55 0,22 <0,01	0,81 0,08 <0,01	3,34 0,57 <0,05	1,95 0,37 <0,01

крови нормализовалась или же наблюдалась тенденция к нормализации. Содержание альбуминов повышалось, повышенные до лечения глобулиновые фракции — нормализовались. Нормализация белковых фракций сыворотки крови в отношении однородных фракций при использовании обоих названных буферных растворов происходила примерно с одинаковой скоростью. В этом отношении существенных отклонений нами установлено не было.

Закключение

Изменения в белковых фракциях сыворотки крови у больных туберкулезом легких при сравнительном применении меди-нал-веронал и ТРИС-ЭДТА-борная кислота буферных растворов

в основном совпадают. В отдельных случаях использование ТРИС-ЭДТА-борная кислота буферного раствора помогает лучше оценить изменения в протеинограмме сыворотки крови при легочном туберкулезе в инфильтративно-деструктивной фазе развития.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aronsson, T., Grönwall, A. — Science Tools, 1958, 5, 2, 521—522.
2. Силласту, Х. А. — О сдвигах белков сыворотки крови у больных легочным туберкулезом во время лечения пневмотораксом и комбинированного лечения пневмотораксом, антибиотиками и химиотерапевтическими препаратами. Автореф. канд. дисс., Тарту, 1959.
3. Sillastu, H., Veinpalu, E. — TRÜ Toimetised, 1957, 52, 109—117.
4. Силласту, Х. А. — Пробл. туб., 1953, 41, 7, 46—50.

VÖRDLEVAID ANDMEID SEERUMIVALKUDE MUUTUSTEST KOPSUTUBERKULOOSIHAIGEIL MEDINAAL-VERONAAL JA TRIS-EDTA-BOORHAPPE PUHVERLAHUSE KASUTAMISEL

T. Vainik, A. Rumm, M. Allik, H. Sillastu

Resümee

Uuriti võrdlevalt vereseerumi valkude muutusi 43 kopsutuberkuloosiga inimesel tuberkuloosse protsessi puhangu perioodis ja ravi vältel paralleelselt medinaal-veronaal ja TRIS-EDTA-boorhappe puhverlahuse kasutamisega valgufraktsioonide eraldamiseks. Kontrollrühm erinevate puhverlahuste kasutamisel moodustus vastavalt 28 ja 23 tervest.

Töö tulemused näitasid, et nihked valgufraktsioonides erinevate puhverlahuste võrdleval kasutamisel osutuvad põhiliselt kokkulangevaks. Üksikutele juhtudele võib aga TRIS-EDTA-boorhappe puhverlahusega paremini hinnata muutusi seerumi proteinoogrammis kopsutuberkuloosi infiltratiiv-dstruktiivses arengufaasis.

COMPARATIVE DATA ON THE CHANGES IN SERUM PROTEINS IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS IN CASE OF THE USE OF MEDINAL- VERONAL AND TRIS-EDTA-BORIC ACID BUFFER SOLUTIONS

T. Vainik, A. Rumm, M. Allik, H. Sillastu

S u m m a r y

The changes in serum proteins were investigated comparatively in 43 patients suffering from pulmonary tuberculosis at the stage of outbreak and in the course of the treatment by means of medinal-veronal and TRIS-EDTA-boric acid buffer solutions. The control groups consisted of 28 and 23 healthy persons respectively.

The results of the investigation revealed that the changes in protein fractions mainly coincide in case of the comparative use of different buffer solutions. In rare cases there exists a possibility of a better estimation of the changes in the serum proteinogram at the infiltrative-cavitary stage of pulmonary tuberculosis by the use of TRIS-EDTA-boric acid buffer solution.

ИЗМЕНЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Э. А. Раукас

Биохимическая лаборатория (зав. — проф. Р. А. Радкевич) Центрального
института туберкулеза МЗ СССР
(дир. — действ. чл. АМН, проф. Н. А. Шмелев)

Интерес к минеральному обмену у больных туберкулезом легких возник в середине прошлого века, когда Kussmaul (1) в 1867 г. опубликовал данные о минеральном составе легочной ткани умерших от туберкулеза. Однако, несмотря на множество работ, посвященных этому вопросу, до настоящего времени не имеется еще единого мнения как о характере нарушений водно-солевого обмена у больных туберкулезом, так и о причинах, обуславливающих эти нарушения. Большинство исследователей высказывают мнение о задержке натрия, хлора и воды в органах и тканях больных туберкулезом (2, 3, 4) и инфицированных животных (4, 5, 6) и о снижении содержания их в сыворотке крови (7, 8, 9).

Наряду с этим, другие авторы говорят о нормальном (5, 10) и даже о повышенном (11, 12) содержании натрия в сыворотке крови.

Также противоречивы данные и о содержании калия в сыворотке крови. Некоторые авторы (13, 14) не нашли отклонений его от нормы, другие (15, 16) обнаружили снижение содержания калия в сыворотке. Bossitto и соавторы (8) указывают на гиперкалиемию только у отдельных больных, а E. Romero и M. Romero (17) — у 85% исследованных.

Концентрация электролитов в эритроцитах у больных туберкулезом еще мало изучена. Harrison и соавторы (18) нашли у больных туберкулезным менингитом повышение содержания натрия в эритроцитах при нормальном содержании калия. В. А. Лихванцев (9) отметил одновременное снижение концентрации натрия в плазме и эритроцитах и повышение калия в эритроцитах при нормальном содержании его в плазме.

Такие же противоречивые данные имеются и в отношении выделения электролитов с мочой.

Задачей настоящего исследования является изучение содержания натрия и калия в плазме и эритроцитах, а также выделение их с мочой у больных при разных формах туберкулеза легких. Всего исследовано 94 больных в возрасте от 16 до 55 лет (из них 58 мужчин и 36 женщин) и у 50 здоровых людей (доноров). Электролиты определялись методом пламенной фотометрии.

Исследования проводились на больных, у которых не наблюдалось повышенной температуры, желудочно-кишечных расстройств, выраженной сердечно-сосудистой недостаточности и амилоидозных явлений в почках, то есть без таких патологических процессов, которые сами по себе могли бы отразиться на наших исследованиях.

В зависимости от формы и фазы туберкулезного процесса, а также от эффективности лечения, больные были распределены на пять групп.

В I группу вошли 25 больных. У 21 больного имел место свежий, недавно выявленный инфильтративный процесс, 18 из них получали туберкулостатические препараты до 3 месяцев и 3 — до 6 месяцев. У 4 больных были выявлены рецидивы на фоне старого инфильтративного (у 2) или очагового (у 2) туберкулеза с инфильтрацией и распадом. Эти больные получали антибактериальные препараты только в течение последних 2 недель до исследования электролитов. Из 25 больных полости распада были выявлены у 17; 4 — выделяли ВК. У всех больных в большей или меньшей степени отмечены выраженные явления интоксикации.

II группу составили 13 больных с инфильтративным процессом разной давности. Их успешно лечили антибактериальными препаратами и к моменту нашего исследования процесс находился в фазе стабилизации. Только у 3 больных были выявлены деструктивные явления в легких, выделителей ВК среди них не было.

III группу составили 14 больных с инфильтративным процессом разной давности, в фазе обострения. У всех больных имелись выраженные явления интоксикации (повышенное РОЭ, левый сдвиг гемограммы, гипотония, многочисленные жалобы). У 10 — определялись полости распада, 7 — выделяли микобактерии. Процесс прогрессировал на фоне антибактериального лечения.

В IV группу вошли 27 больных хроническим деструктивным туберкулезным процессом в фазе ремиссии. У 24 из них наблюдался хронический фиброзно-кавернозный процесс и у 3 — хронический диссеминированный. 22 больных из 27 были бацилловыделителями.

V группу также составили больные хроническим деструктивным процессом, но в фазе обострения и прогрессирования;

11 больных — с хроническим фиброзно-кавернозным процессом и 4 — с хроническим диссеминированным. У всех больных имелись выраженные явления интоксикации, 14 — выделяли ВК. Все они длительно, но неэффективно лечились антибактериальными препаратами.

В таблице 1 приведено содержание электролитов в плазме, эритроцитах и моче у здоровых людей и у больных разных групп.

Анализ полученных результатов показывает, что у больных всех групп (за исключением II гр.), концентрация натрия в плазме была статистически достоверно снижена ($P < 0,01$). Только у больных II группы с инфильтративным процессом в фазе стабилизации она сохранялась в границах нормы.

Изменения концентрации натрия в плазме сопровождалось изменениями в эритроцитах, но менее выраженными.

Так, у больных с инфильтративным процессом (I, II и III гр.) концентрация натрия в эритроцитах осталась в пределах нормы, тогда как в IV и V группах, то есть при хронических деструктивных формах, она достоверно повышалась.

Содержание калия как в плазме, так и в эритроцитах в большинстве случаев находилось в пределах нормы, однако у ряда больных имелись отклонения в ту или другую сторону. Эти больные по характеру процесса равномерно распределялись по всем пяти группам, и поэтому статистически достоверных различий между отдельными группами и нормой мы не получили.

Что касается выделения натрия и калия с мочой, то выраженные изменения имели место только у больных с прогрессирующим деструктивным процессом при выраженных явлениях интоксикации (V гр.).

У больных V группы суточное выделение натрия обнаруживало тенденцию к снижению — 170 мэкв/24 ч против 216 мэкв/24 ч в норме, однако достоверной разницы не было обнаружено ($P > 0,05$), экскреция же калия была достоверно снижена — $P < 0,05$.

При сопоставлении содержания электролитов у больных отдельных групп прежде всего отмечалось, что наибольшие изменения присущи V группе.

При сравнении данных электролитного обмена у больных II группы с инфильтративным процессом в фазе стабилизации у больных IV группы, то есть с хроническим деструктивным процессом (в основном фиброзно-кавернозным) также в фазе стабилизации, несмотря на определенный эффект химиотерапии у последних, выражающийся в уменьшении воспалительных явлений и интоксикаций, степень нарушения у них была значительно более выраженной ($P < 0,01$ между M_2 и M_4).

64

* Различие с показателями у здоровых людей достоверно ($P < 0.01$).
** "
*** "

83

Аналогичные данные получены при сравнении III и V групп. Хотя больные этих групп исследованы в фазе обострения процесса, нарушения электролитного обмена выражены более четко у фиброзно-кавернозных больных.

У больных I группы со свежим инфильтративным процессом показатели были хуже, чем во II и IV группах со стабильными процессами, но лучше, чем у больных с обострением хронического фиброзно-кавернозного процесса (V гр.).

В механизме возникновения обнаруженных нами изменений электролитного обмена большую роль играют нарушения невроvegetативных и эндокринной систем и тканевых обменных процессов, развивающихся под влиянием туберкулезной инфекции. В результате нарушаются процессы проницаемости клеточных оболочек и реабсорбция ионов из почечных канальцев. Нарушение нормального транспорта ионов натрия и калия через клеточные мембраны обуславливает патологическое распределение ионов и воды между внутри- и внеклеточной средой.

Выводы

1. При туберкулезе легких имеют место более или менее выраженные нарушения минерального обмена, зависящие от характера туберкулезного процесса.

2. Нарушения минерального обмена выражаются в снижении концентрации ионов натрия в плазме крови всех групп исследованных больных (за исключением больных с инфильтративным процессом в фазе стабилизации), но особенно у больных со значительной протяженностью процесса, в фазе вспышки при выраженных явлениях интоксикации. Содержание натрия в эритроцитах соответственно повышено, в частности у больных с хроническим деструктивным процессом.

3. Концентрация калия как в плазме, так и в эритроцитах достоверно не отклоняется от нормы.

4. Выделение электролитов с мочой в большинстве групп исследованных больных остается неизменным.

5. Нарушения обмена натрия находятся в прямой зависимости от давности заболевания, формы и фазы процесса и степени интоксикации.

6. Нарушения минерального обмена обратимы — при эффективной терапии восстанавливается нормальный обмен.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kussmaul, A. — Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1867, 2, 89—115.
2. Müller, P., Quincke, H. — Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1928, 160, 24—39.
3. Каплан, А. А., Пешков, П. А. — Вopr. туб. 1929, 9, 1083—1090.
4. Радкевич, Р. А. — Пробл. туб., 1939 8, 54—68.
5. Tünnerhoff, F., Schwabe, H. K. — Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1954, 201, 399—406.
6. Бускина, В. А. — Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1962, 4, 23—29.
7. Sims, E. A. H., Welt, L. G., Orloff, J., Needham, J. W. — J. Clin. Investig. 1950, 29, 11, 1545—1557.
8. Boccitto, G., De Simoni, G., Cattaneo, M. C. G. — Rivista Tubercul. 1961, 9, 2, 148—166.
9. Лихванцев, В. А. — Пробл. туб., 1962, 1, 74—82.
10. Thorn, G. W., Howard, R. P., Dayman, H. — Bull. J. Hopkins Hosp. 1940, 67, 5, 345—364.
11. Грибнев Д. П., Красовицкая, С. Э., Гинзбург, Г. Е. — Борьба с туберк., 1935, 7, 15—25.
12. Halikowski, B. — Padiatria Polska 1960, 35, 11, 1305—1316.
13. Shuster, S. — Brit. J. Tubercul. 1957, 51, 3, 279—289.
14. Paolantonio, G., Paolantonio, U. — Gior. Italiano d. Tuberc. 1961, 15, 5, 261—270.
15. Lelong, M., Gentil, C., Canlorbe, P., Colin, J. — Arch. franc. Padiatr. 1959, 16, 1149—1160.
16. Girerd, A. — J. Med. et Chir. Pratiques. 1956, 129, 26, 1219—1224.
17. Romero, E., Romero, M. — Rev. Esp. Tuberc. 1950, 19, 401—406.
18. Harrison, H. E., Finberg, L., Fleishman, E., — J. Clin. Investig., 1952, 31, 3, 300—308.

MINERAALIDE AINEVAHETUSE MUUTUS KOPSUTUBERKULOOSIHAIGETEL

E. Raukas

Resümee

Leekfotomeetrilisel meetodil uuriti naatriumi ja kaaliumi sisaldust 94 kopsutuberkuloosiga ja 50 terve isiku vere plasmas, punaliblede ja uriinis. Haiged grupeeriti vastavalt tuberkuloosse protsessi vormile, faasile ja ravi efektiivsusele.

Saadud andmete põhjal järeldatakse, et kopsutuberkuloosi puhul ilmneb suuremal või vähemal määral väljendunud mineraalide ainevahetuse muutus, mis sõltub tuberkuloosse protsessi iseloomust. Häire väljendub naatriumi kontsentratsiooni languses vere plasmas kõigil haigete gruppidel, välja arvatud infiltratiivse kopsutuberkuloosiga grupi stabilisatsiooni faasis. Naatriumisalduse muutus on eriti ilmne laialdase tuberkuloosse põletikuga haigetel ägenemise staadiumis ja rohkete intoksikatsiooninähtude puhul. Vastavalt sellele on tõusnud naatriumisaldus punastes verelibledes, eriti kroonilise destruktivse protsessiga haigetel.

Kaaliumi kontsentratsioon kopsutuberkuloosiga haigetel nii vere plasmas kui ka erütrotsüütides ei erinevad statistiliselt tervete sisaldusest. Elektrolüütide eritus uriiniga jääb enamikul gruppidel muutumatuks.

Naatriumi ainevahetuse häire on otseses sõltuvuses haiguse kestvusest, vormist ja tuberkuloosse protsessi staadiumist ning intoksikatsiooni astmest. Muutused mineraalide ainevahetuses on mööduvad, efektiivse ravi puhul taastub nende normaalne sisaldus.

DIE VERÄNDERUNG DES MINERALIENSTOFFWECHSELS BEI TUBERKULOSEKRANKEN

E. Raukas

Zusammenfassung

Mit Hilfe der flammenphotometrischen Methode wurden bei 94 Lungentuberkulosekranken und 50 gesunden Personen Blutflüssigkeit, Erythrozyten und Urin auf ihren Natrium- und Kaliumgehalt hin untersucht. Die Kranken waren entsprechend Form und Phase des tuberkulösen Prozesses und nach der Effektivität der Behandlung gruppiert worden.

Die erhaltenen Angaben zeigen, daß sich im Fall von Lungentuberkulose eine mehr oder weniger große Veränderung des Stoffwechsels der Mineralien bemerkbar macht, die ihrerseits vom Wesen des tuberkulösen Prozesses abhängt. Diese Störungen weisen das Sinken der Konzentration der Natriumionen in der Blutflüssigkeit auf, das bei allen Krankengruppen vorkommt. Eine Ausnahme bilden an der infiltrativen Tuberkulose erkrankte Patienten in der Stabilisationsphase. Besonders stark verändert sich der Natriumgehalt der Blutflüssigkeit bei Kranken mit heftigem tuberkulösem Entzündungsprozeß und mit häufig auftretenden Intoxikationserscheinungen. Dementsprechend erhöhte sich auch der Natriumgehalt in den Erythrozyten, besonders bei Kranken mit chronischem destruktivem Prozeß. Die Untersuchungen des Kaliumgehalts bei Lungentuberkulosekranken sowohl in der Blutflüssigkeit wie auch in den Erythrozyten wiesen keinen statistischen Unterschied auf. Die Ausscheidung der Elektrolyten im Urin blieb bei den meisten Gruppen unverändert.

Die Störungen im Stoffwechsel von Natrium hängen unmittelbar von der Dauer, der Form und dem Stadium des tuberkulösen Prozesses ab, ebenso von der Intoxikationsstufe. Diese Veränderungen des Stoffwechsels der Mineralien sind eine vorübergehende Erscheinung, wobei durch wirksame Behandlung der normale Gehalt wieder hergestellt wird.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЭЛЕКТРОЛИТНОГО И ВОДНОГО ОБМЕНОВ У ХИРУРГИЧЕСКОГО БОЛЬНОГО (В СВЯЗИ С РЕЗЕКЦИЕЙ ЛЕГКОГО, В ОСНОВНОМ У БОЛЬНЫХ ЛЕГОЧНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ)

Ю. Ю. Вяли

Кафедра общей хирургии медицинского факультета (зав. — доц. А. М. Рулли)
Тартуского государственного университета

Хирургическая операция вызывает ряд сдвигов в обмене веществ и эндокринного характера, которые описываются как нормальное излечение. Но сдвиги в обмене веществ могут в определенных условиях достигать такой степени, что, препятствуя протеканию острых биохимических процессов, замедляют динамическое выздоровление.

В настоящей работе у группы больных с резекцией легкого мы старались оценить некоторые сдвиги электролитного и водного обменов, представляющих собой физиологическую противореакцию на операционную травму вышеописанной тяжести.

Клинически и лабораторно наблюдали 16 больных в возрасте от 21 до 52 лет (8 мужчин и 8 женщин), которые, в зависимости от болезненного процесса, подразделялись следующим образом: нетуберкулезных больных — 4, из них: абсцесс легкого — 2, бронхоэктатическая болезнь — 1 и опухоль легкого — 1 случай; больных с легочным туберкулезом — 12, из них: ограниченный процесс — 9, диссеминированный процесс — 2 и экстраплевральная эмпиема и транспульмональная фистула — 1 случай.

В последних трех случаях выделение ВК было положительным.

В зависимости от патологии применяли оперативное вмешательство следующего характера: верхняя лобэктомия — 4, нижняя лобэктомия — 3, сегментэктомия — 8 и задний этап торакопластики — 1 случай.

Из сдвигов, причиненных оперативной травмой, лабораторно наблюдали за натрием (Na) и калием (K) в сыворотке крови и в моче (пламенным фотометром), за динамикой диуреза в разрезе суток, за удельным весом мочи (ареометром) и pH мочи

(визуально, при помощи индикаторной бумаги). В отношении всех перечисленных показателей определяли дооперационный, первоначальный уровень (фон). У 14 больных, на основании пробы Торна за 1—3 дня до операции (20 ЕД. АКТТ внутримышечно) пытались оценить адренокортикальный резерв. После операции в течение 3 суток (поскольку больные находились на парентеральном питании или на жидкой пище) высчитывали баланс воды.

После операции за больными проводились более точные наблюдения в течение 6 суток, с 8 по 12 день осуществляли последние однократные измерения.

Динамика Na и K в сыворотке крови представлена на рис. 1, а динамика диуреза и динамика Na и K, выделившихся с мочой — на рис. 2. (Изображенные на рисунках данные получены на основе математической проработки материала — техникой снижения уровней, вычисления среднего арифметического и границ достоверности).

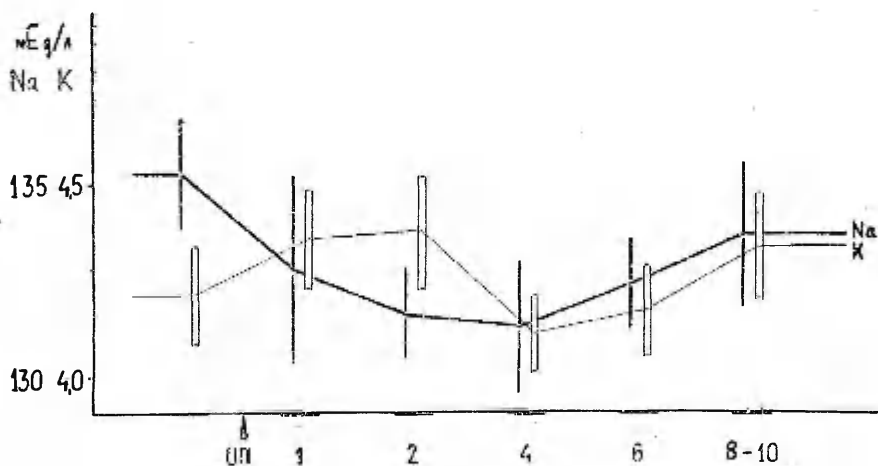


Рис. 1. Динамика Na и K в сыворотке крови (на всех рисунках на абсциссе изображено время в сутках).

На рис. 1 отмечается устойчивая гипонатриемия, которая после 4 суток начинает нормализоваться. Концентрация K в сыворотке крови поднимается в течение первых 2 суток, а к концу 4 суток заменяется гипокалиемией. В конце периода наблюдений Na не достигает, а K превышает дооперационный уровень.

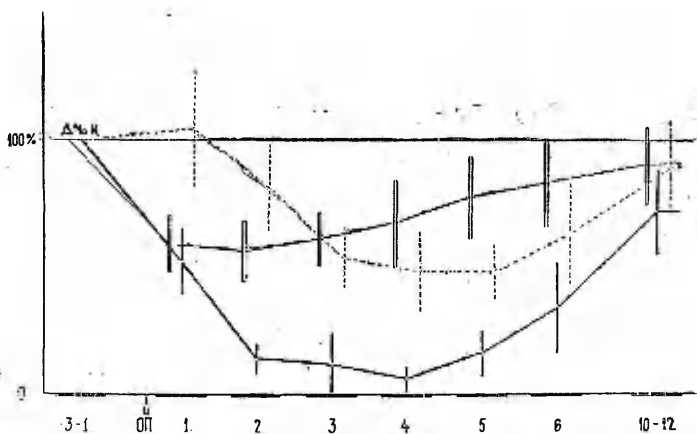


Рис. 2. Динамика диуреза, динамика Na и K, выделяющихся с мочой.

На рис. 2 видно сильное падение диуреза, начиная с первого послеоперационного дня, с максимумом на 2 сутки. Затем наблюдается постоянная тенденция к увеличению суточного объема мочи. Гипонатриурия очень сильно выражена. Кривая ретенции Na достигает глубокого падения уже на 2 сутки. У нашей группы больных мы могли (в 1 сутки после операции) наблюдать только кратковременную гиперкалиурию, за чем следовала умеренная ретенция K с тенденцией к нормализации, начиная с 5 суток. К концу периода наблюдения ни один показатель, изображенный на рисунке, не достигал первоначального уровня.

Динамика удельного веса мочи и динамика pH мочи даны на рисунке 3, а коэффициент выделения Na и K с мочой (Na/K) — на рисунке 4.

Как видно из рис. 3, падению суточного диуреза сопутствует одновременный значительный подъем концентрации мочи, будучи при этом вместе с падением диуреза по своему характеру самым стабильным динамическим показателем. Удельный вес мочи нормализуется к 4—5 послеоперационному дню. После неустойчивого падения pH мочи (на 3—6 сутки) наблюдается падение кислотности мочи.

Из приведенных на рис. 4 данных видно, что коэффициент, который до операции составлял в среднем 3,6, максимально снижается в течение 2 послеоперационных суток и остается на этом низком уровне и на 3—4 суток. Начиная с 5 суток происходит нормализация, которая, однако, к концу периода наблюдения не достигает начального уровня.

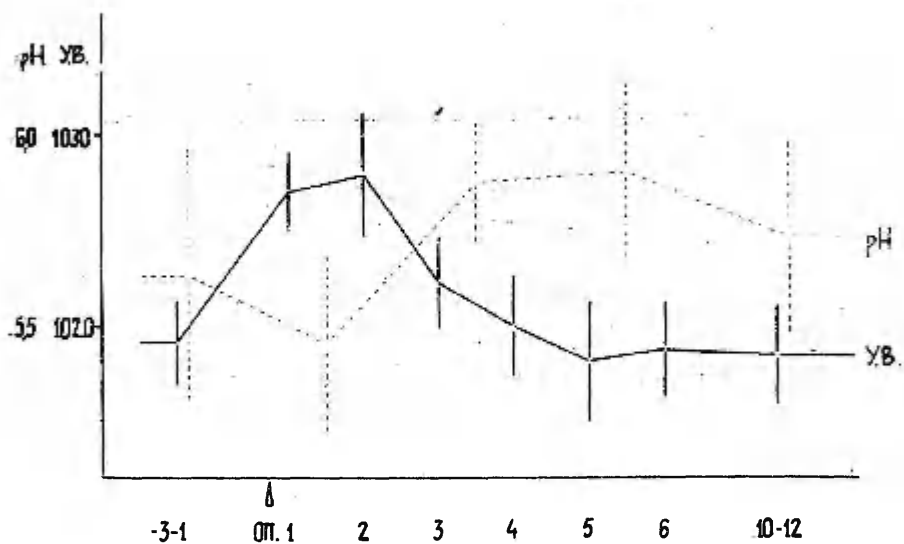


Рис. 3. Динамика удельного веса и pH мочи.

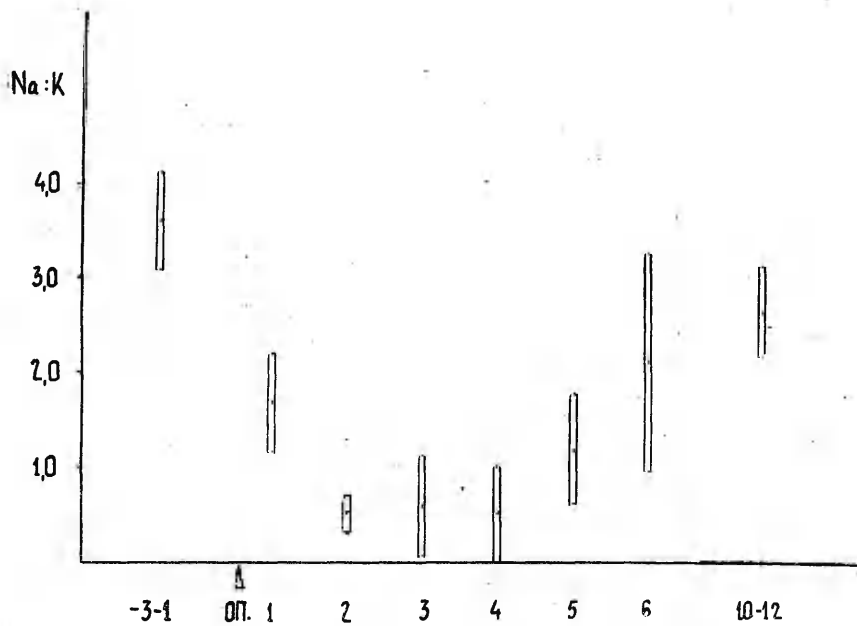


Рис. 4. Коэффициент выделения Na и K с мочой (Na/K).

Нам не удалось определить связи между коэффициентными кривыми, которые крайне отклонялись от суммарной кривой, изображенной на рис. 4, и адренокортикальным резервом, оцененным на основе пробы Торна (вследствие небольшого материала и неодносторонности изменений).

Отмеченную нами у больных постоянную гипонатриемию описывают разные авторы как закономерную после операционной травмы, несмотря на положительный баланс Na и даже несмотря на назначение Na в первые послеоперационные сутки. Это объясняется ретенцией воды, относительно большей по сравнению с Na, движением Na в жидкость отека раны, и в интрацеллюлярную фракцию (1, 2, 3, 4, 5). Повышение концентрации Na в сыворотке у наших больных через 4 суток объясняется резорбцией отека раны, выходением Na из клетки, относительно большей водной и меньшей солевой элиминацией. В нашем материале не отмечается послеоперационной гипернатриемии, которая наблюдалась Setbon (1) и Wight (2) у больных в период выздоровления.

Отмеченная нами гиперкалиемия после операции была также зарегистрирована большинством исследователей (3, 6). Это считается признаком массивного повреждения клеток ткани. Но Zimmermann (4) на большом материале больных показал, что при операционной травме умеренной тяжести и при течении без осложнений концентрация K в сыворотке крови может и не повышаться. Образовавшуюся к 5 суткам у наших больных гипокалиемию можно объяснить обратным движением K внутрь клетки. Причем одновременно наблюдается максимальное уменьшение выделения K с мочой.

Послеоперационное падение диуреза объясняется повышением активности гипофиза-адренокортекса (7). Полиурический криз, который обычно встречается после олигурического периода, с увеличением Na и уменьшением K в моче в период выздоровления (стабилизации), у большей части наших больных наблюдать не удалось. Полиурию, учитывая и клиническое течение болезни, нужно рассматривать как ценный признак выздоровления (1). У наших больных этот синдром наблюдался только в 3 случаях на 5—6 сутки после операции и в 1 случае даже на 3 сутки. Сравнительно медленную нормализацию диуреза и отсутствие полиурического периода у наших больных можно объяснить негативным балансом воды, который был наибольшим в 1 сутки и приблизился к равновесию на 3 сутки. Это предположение подтверждается и тем фактом, что у пациентов, склонных к полноте (3 случая), и при предоперационной гипергидратации (1 случай) наблюдались при несущественно негативном или даже позитивном балансе воды как олигурический, так и полиурический период в динамике диуреза.

Консервирование почкой Na после операционной травмы мы

можем объяснить уменьшением «эффективного» экстрацеллюлярного объема, обусловленного отеком раны (8). Причем одновременно происходит увеличение общего экстрацеллюлярного объема (ренальная ретенция воды и вода, вышедшая вместе с Na из клетки). С другой стороны, слишком незначительное выделение Na с мочой может быть и признаком недостатка его (1).

У наших больных увеличение выделения K с мочой в 1 послеоперационные сутки согласуется с временной гиперкалиемией. Поскольку почка не в состоянии противодействовать выделению K, то моча в этот период представляет собой основной источник потери K. Дальнейшее падение выделения K с мочой может служить показателем на его недостаточную дачу. Hardy (7) указывает, что у его больных, после значительного увеличения введенного в организм K, уровень K поднялся в сыворотке крови, в поте и в моче.

Большую ценность имеют ионограммы мочи, которые, по словам Bland (9), отражают состояние больного в большинстве случаев более достоверно, чем ионограммы крови.

Подъем концентрации мочи объясняется уменьшением ее объема, обусловленного увеличением антидиуретической активности гипофиза.

Сдвиги pH мочи в сторону кислотности зависят от проходящего послеоперационного ацидоза, одной из причин которого является образование и выделение кето-тел белкового и жирового происхождения (1).

Следующее за травмой увеличение эндокринной активности (надпочечники, щитовидная железа) нужно считать необходимым для организма (7). В настоящей работе в качестве косвенного показателя минералокортикоидной активности надпочечника использовалась динамика коэффициента Na и K, выделявшихся с мочой, поскольку имеется прямая связь между минералокортикоидной секрецией и соотношением K и Na, выделяемых с мочой (10). Учитывая этот коэффициент, у наших больных интенсификацию функциональной способности надпочечника можно оценить как достаточную. Результатом такого физиологического гиперадrenalизма являются в определенной степени все изменения в послеоперационный период (11). Этим можно более точно объяснить ретенцию Na, экскрецию K, соотношение этих ионов в отношении клеточной мембраны, изменения во взаимосвязях между жидкостями организма и т. д. (12, 13).

ЛИТЕРАТУРА

1. Setbon, L. — Ann. Chir., 1962, 16, 1281—1291.
2. Wight, A., Taylor, S., Minor, C. L., Lohnes, W., Hopkirk, J. F., Cope, O. — Arch. Surg., 1956, 72, 166—178.
3. Moore, F. D. — Metabolic care of the surgical patient. Part I. Philadelphia, 1959.
4. Zimmermann, B., Casey, J. H., Bloch, H. S. — Surgery, 1956, 39, 161—179.
5. Мoyer, C. A. — Surgery, 1950, 27, 198—207.
6. Пхакадзе, А. Л., Вовченко, Е. М., Демизюк, П. Ф. — Клин. хирургия, 1962, 10, 3—12.
7. Hardy, J. D., Ravdin, I. S. — Ann. Surg., 1952, 136, 345—356.
8. Marks, L. J., Gibson, R. B., Oyama, H. T. — Surgery, 1963, 54, 456—462.
9. Bland, J. H. — Цит. по Setbon (1).
10. Mulrow, P. J., Liebermann, A. H., Johanson, B. B., Luetsher, J. A. — J. Clin. Investig., 1956, 35, 726.
11. Финкель, И. И. — Эксперимент. хир. и анестезиология, 1962, 6, 29—34.
12. Cort, J. H., Fencil, V. — Physiologie der Körperflüssigkeiten. Jena, 1958.
13. Zilva, J. F. — Postgrad. med. J. 1960, 36, 120—128.

MÖNINGAID VEE JA ELEKTROLÜÜTAINEVAHETUSE ASPEKTE KIRURGILISEL HAIGEL (SEOSSES KOPSURESEKTSIOONIGA PEAMISELT KOPSUTUBERKULOOSIHAIGETEL)

J. Väli

Resümee

Kirjeldatakse olulisemaid vee ja elektrolüütide ainevahetuse nihkeid 16 kirurgilisel haigel seoses operatsioonitraumaga (kopsureseksiooniga, peamiselt kopsutuberkuloosihaigetel) vahetus postoperatiivses perioodis. Seejuures täheldati järgnevaid muutusi:

1. Püsivat hüponatreemiat kuni 5. postoperatiivse ööpäevani. K kontsentratsioon vereseerumis püsis kõrgenenuna kahe esimese ööpäeva vältel, asendus seejärel hüpokaleemiaga. Jälgimisperioodi lõpuks ületas uuesti operatsioonieelse nivoo.
2. Diureesi langust, mis oli tunduv, püsis kogu jälgitud perioodi vältel, ja ei saavutanud selle lõpuks algnivood.
3. Ilmset ja pikaajalist Na retensiooni uriiniga, hüperkaliuuriat vaid esimese postoperatiivse ööpäeva vältel.
4. Uriini erikaalu tunduvat tõusu; uriini pH mõõdukat nihet happelisuse suunas.
5. Uriiniga eritunud Na ja K koefitsiendi (Na/K) dünaamikas tugevat langust, mille alusel vaadeldaval haigetegrupil neeru-

pealise funktsioonivõime intensiivistumist võib hinnata küllaldaseks. Üldtööbist kõrvalekaldunud koefitsiendi kõverate iseloom ja Thorni testi alusel hinnatud adrenokortikaalse reservi vahelist seost ei saanud sedastada.

10.—12. postoperatiivseks päevaks sisekeskkonna nihked organismi vee ja elektrolüütide osas ei ole veel stabiliseerunud algnivoole.

ON SOME ASPECTS OF WATER AND ELECTROLYTE METABOLISM IN A SURGICAL PATIENT (IN CONNECTION WITH PULMONARY RESECTION, CHIEFLY IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS)

J. Väli

Summary

Some essential shifts in the metabolism of water and electrolytes in 16 surgical patients are described in connection with a surgical trauma (pulmonary resection, chiefly in patients suffering from pulmonary tuberculosis) in the immediate postoperative period. The following observations were made:

1. Hyponatremia persisted up to the fifth postoperative day. K concentration in the blood serum went up, remained on a higher level in the course of two days, and was then replaced by hypokalemia; at the end of the period of observation it exceeded preoperative level.

2. Diuresis dropped considerably, persisted over the whole period of observation, and did not reach the initial level by the end of that period.

3. Obvious and prolonged retention of Na in urine was observed, hyperkaliuria was noticed only during the first twenty-four hours.

4. The specific weight of urine rose noticeably; pH of urine shifted moderately towards acidity.

5. A considerable drop was noticed in the coefficient of the Na and K excreted with urine; the functional capacity of the suprarenal in the patients under observation was adequately intensified. The relation of the nature of the deviations from the general type of the coefficient curves and of the adrenocortical reserve estimated by the Thorn test could not be established.

By the 10th—12th postoperative day the shifts in the water and electrolytes of the body had not yet reached the initial level.

О СОДЕРЖАНИИ СИАЛОВОЙ КИСЛОТЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Х. А. Силласту, В. А. Поолак

Кафедра факультетской терапии и патологической физиологии (зав. — и. о. проф. К. Х. Кырге) медицинского факультета Тартуского государственного университета и Тартуский противотуберкулезный диспансер (гл. врач — Г. А. Арпо)

Определение сиаловой кислоты в сыворотке крови является одним из простых и практических показателей в изучении высокомолекулярных углеводно-белковых комплексов (мукополисахариды, муко- и гликопротеиды) при разных инфекционно-аллергических заболеваниях, особенно при ревматизме и ревматоидном артрите.

В литературе /А. Ц. Анасашвили (1), Б. А. Березовский и В. В. Марчак (2), А. Я. Амолиньш (3), Н. А. Черкасова (4) и др./ имеются данные о том, что содержание сиаловой кислоты в сыворотке крови может иметь значение и в определении активности легочного туберкулеза, так как и это заболевание характеризуется нарушением тканевого обмена.

Поскольку соответствующие исследования немногочисленны и проблема является актуальной, задачей настоящей работы было исследование содержания сиаловой кислоты в сыворотке крови у больных туберкулезом легких при вспышке туберкулезного процесса и в период лечения.

Методика

Работа проводилась в стационаре Тартуского городского противотуберкулезного диспансера. Было обследовано 40 больных легочным туберкулезом в возрасте от 16 до 60 лет (из них 15 женщин и 25 мужчин). Для получения нормальных сравнительных показателей использовали результаты К. А. Валгма (5), полученные при обследовании 25 здоровых лиц в возрасте от 18 до 45 лет (определение сиаловой кислоты проводили при

помощи той же методики, тем же аппаратом и в тех же условиях).

На основании клинического диагноза обследованные больные подразделялись следующим образом: очаговый туберкулез легких в инфильтративной фазе — 9 больных, инфильтративный туберкулез легких в инфильтративной фазе — 8 больных и в деструктивной фазе — 6 больных, подострый гематогенный диссеминированный туберкулез легких в деструктивной фазе — 2 больных, хронический гематогенный диссеминированный туберкулез легких в инфильтративной фазе — 4 больных и в деструктивной фазе — 6 больных и хронический фиброзно-кавернозный туберкулез легких — 5 больных.

Определение сиаловой кислоты в сыворотке крови у всех обследованных больных проводили в первые дни после госпитализации, вследствие чего соответствующие сдвиги характерны для изменений сиаловой кислоты в период вспышки туберкулезного легочного процесса. Во время динамического исследования содержание сиаловой кислоты у больных определяли 2—4 раза, причем время наблюдения составляло 37—157 дней. Параллельно прослеживали за клиническим состоянием больного и течением болезни (жалобы больного, стетакустическая находка, лабораторные показатели и др.).

Кровь для определения сиаловой кислоты у больного брали натошак стерильным шприцем из кубитальной вены. Содержание сиаловой кислоты в сыворотке крови определяли по методу, описанному Hess, Coburn, Bates и Murphy. Колориметрировали в фотоэлектроколориметре ФЭК-М с зеленым фильтром (530 *мμ*). Результаты выражали в единицах оптической плотности. У части больных, параллельно с изучением содержания сиаловой кислоты в сыворотке крови, определяли и мукопротеиды по методу St. Janoušek. Для правильной оценки результатов исследования использовали статистический анализ, в частности, *t*-тест. Нулевую гипотезу считали недостоверной, если ее достоверность *P* была меньше 0,05.

Результаты

Показатели содержания сиаловой кислоты у обследованных больных туберкулезом легких представлены в таблице 1.

Из данных таблицы 1 видно, что содержание сиаловой кислоты в сыворотке крови у различных групп больных колеблется в довольно широких пределах. Уровень сиаловой кислоты у группы в целом не отличается от нормы у пациентов I, II и V групп, то есть у больных очаговым туберкулезом легких в инфильтративной фазе, инфильтративным туберкулезом легких в инфильтративной фазе и хроническим гематогенно-диссемини-

Таблица 1

Средние арифметические сиаловой кислоты в сыворотке крови (\bar{x}), средние квадратические отклонения ($\pm\sigma$), достоверность (P) и процентуальное различие среднего арифметического от среднего у здоровых (D) и у больных в период вспышки туберкулезного процесса

Показатель	Здоровые	I	II	III	IV	V	VI	VII
\bar{x}	0,224	0,228	0,241	0,305	0,350	0,225	0,287	0,286
$\pm\sigma$	0,026	0,038	0,049	0,077	0,113	0,039	0,084	0,036
P	—	$>0,1$	$>0,1$	$<0,01$	$<0,01$	$>0,1$	$<0,01$	$<0,01$
D	—	1,8	7,6	36,2	56,2	0,4	28,1	27,7

Примечание: I — Очаговый туберкулез легких в инфильтративной фазе.
 II — Инфильтративный туберкулез легких в инфильтративной фазе.
 III — Инфильтративный туберкулез легких в деструктивной фазе.
 IV — Подострый гематогенно-диссеминированный туберкулез легких в деструктивной фазе.
 V — Хронический гематогенно-диссеминированный туберкулез легких в инфильтративной фазе.
 VI — Хронический гематогенно-диссеминированный туберкулез легких в деструктивной фазе.
 VII — Хронический фиброзно-кавернозный туберкулез легких.

Достоверность получена при сравнении со здоровыми лицами.

рованными туберкулезом легких в инфильтративной фазе ($P > 0,1$). В других же группах больных содержание сиаловой кислоты было значительно повышено ($P < 0,01$). Повышение было наибольшим у больных подострой гематогенной диссеминацией в деструктивной фазе.

При подробном анализе больных I, II и V групп (табл. 1) выяснилось, что содержание сиаловой кислоты было повышенным (значения выше 0,24 оптических единиц) соответственно у 3, 2 и 1 больного и нормальным — у 6, 6 и 3 больных. У всех больных этих групп с нормальным содержанием сиаловой кислоты туберкулезный легочный процесс был малораспространенным и клиническая и лабораторная манифестация болезни была слабой. Содержание сиаловой кислоты сыворотки крови у этих больных большей частью было у высшего предела нормы. У больных с повышенным содержанием сиаловой кислоты в сыворотке крови процесс в легких был также малораспространенным. Из 6 больных с повышенным содержанием сиаловой кислоты в 4 случаях туберкулезная интоксикация была слабой, а в 2 — несколько сильнее. Повышение сиаловой кислоты было относительно небольшим — ниже 0,30 оптических единиц.

Исключение составлял один больной, у которого содержание сиаловой кислоты в сыворотке крови составляло 0,36 оптических единиц.

Из приведенного видно, что больные с малораспространенными туберкулезными процессами и со слабой интоксикацией характеризуются нормальным содержанием или незначительным повышением сиаловой кислоты в сыворотке крови.

Более частое и значительное повышение сиаловой кислоты отмечалось в отношении III, IV, VI и VII групп больных, то есть у пациентов, у которых повышение сиаловой кислоты в сыворотке крови в группе в целом было достоверным ($P < 0,01$). Содержание сиаловой кислоты было повышенным у 4 больных инфильтративным туберкулезом легких в деструктивной фазе, у 2 больных с подострой гематогенной диссеминацией в деструктивной фазе, у 4 больных хроническим гематогенно-диссеминированным туберкулезом легких в деструктивной фазе и у всех 5 больных хроническим фиброзно-кавернозным туберкулезом легких. У большей части этих больных процесс в легких был более обширным и туберкулезная интоксикация — сильной. При стетакустическом исследовании отмечалась выраженная находка. Сильно измененными были также и другие лабораторные показатели, как, например, реакция оседания эритроцитов, картина белой крови и др. Вышесказанное особенно относится к двум больным с подострой гематогенной диссеминацией (IV группа). Содержание сиаловой кислоты составляло соответственно 0,27 и 0,43 оптических единиц. В общем, значения сиаловой кислоты колебались большей частью в пределах 0,27—0,35, а иногда достигали и 0,44 оптических единиц.

У одного больного с повышенным содержанием сиаловой кислоты отмечен малораспространенный легочный процесс и слабая интоксикация. У 2 больных III и у 2 — VI групп содержание сиаловой кислоты в сыворотке крови было в норме. У них изменения в легких имели ограниченный объем и явления интоксикации отсутствовали.

Результаты работы показывают, что повышение уровня сиаловой кислоты зависит от степени тяжести легочного процесса и силы интоксикации. Повышение содержания сиаловой кислоты в сыворотке больше у больных с более обширными изменениями в легких и при сильной интоксикации и меньше или отсутствует — при ограниченных процессах и слабой интоксикации.

Во время эффективного лечения происходила нормализация содержания сиаловой кислоты или же отмечалась тенденция к нормализации. В большей части случаев нормализация происходила в течение 2—3—4 месяцев после начала лечения и находилась в существенной зависимости от динамики обратного развития легочного процесса. Исключение составляли 5 больных

хроническим фиброзно-кавернозным легочным туберкулезом, у которых содержание сиаловой кислоты в сыворотке крови оставалось значительно повышенным, несмотря на 37—145-дневное антибактериальное лечение, хотя клинически отмечалось уменьшение интоксикации и некоторая стабилизация вспышки легочного процесса.

У больных, у которых одновременно определяли мукопротеиды в сыворотке крови, сдвиги последних были более-менее аналогичными с изменениями сиаловой кислоты.

Заключение

При вспышке легочного туберкулеза содержание сиаловой кислоты в сыворотке крови может повышаться. Чем значительнее инфильтративно-деструктивные изменения в легких и чем более выражена клиническая и лабораторная манифестация заболевания, тем выше уровень сиаловой кислоты. Инфильтративно-деструктивный туберкулез легких не всегда вызывает изменения в содержании сиаловой кислоты. При эффективном лечении содержания сиаловой кислоты нормализуется или же наблюдается тенденция к нормализации, за исключением хронических фиброзно-кавернозных процессов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анасашвили, А. Ц. — Вопр. мед. химии, 1962, 8, 1, 35—38.
2. Березовский, Б. А., Марчак, В. В. — Клиническая мед. 1963, 41, 8, 126—129.
3. Амолинш, А. Я. — Труды Ин-та эксперим. и клин. мед. АН Латв. ССР, 35. Вопросы туб., 1963, 6, 113—121.
4. Черкасова, Н. А. — Казан. мед. журн., 1964, 1, 34—36.
5. Валгма, К. А. — О значении некоторых клинико-лабораторных методов исследования при определении активности ревматизма и ревматоидного артрита. Автореф. канд. дисс., Тарту, 1963.

SIAALHAPPE SISALDUSEST VERESEERUMIS KOPSUTUBERKULOOSIHAIGEIL

H. Sillastu, V. Poolak

Resümee

Uuriti siaalhape sisaldust vereseerumis 40 kopsutuberkuloosihaigel. Normaalse väärtuste saamiseks kasutati andmeid, mis olid saadud 25 terve uurimisel. Määramised tuberkuloosihaigeil teostati kopsuprotsessi puhangu perioodis ja dünaamiselt ravi vältel.

Töö tulemused näitasid, et siaalhappe sisalduse tõus vereseerumis sõltub kopsuprotsessi raskusastmest ja intoksikatsiooni tugevusest. Tõus on suurem ja sagedam ulatuslikumate protsessidega ja väljendunud intoksikatsiooniseisundiga haigeil ja väiksem ning harvem piirdunud protsesside ja nõrga intoksikatsiooni esinemisel.

Efektiivse ravi vältel toimub siaalhappe sisalduse normaliseerumine või tendents selleks. Erandiks on kroonilise fibrokavernilise kopsutuberkuloosiga haiged, kes iseloomustuvad püsivama siaalhappe tõusuga vereseerumis.

ON THE CONTENT OF SIALIC ACID IN BLOOD SERUM IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

H. Sillastu, V. Poolak

S u m m a r y

The content of sialic acid in blood serum was investigated in 40 patients suffering from pulmonary tuberculosis. For normal values the data received from 25 healthy persons were used. The determinations in tuberculous patients were carried out at the stage of the outbreak of the pulmonary process and dynamically during the treatment.

The results of the investigation revealed that the increase in sialic acid in blood serum depends on the severity of the pulmonary process and on the degree of tuberculous intoxication. The rise is greater and more frequent in patients with advanced processes and with marked intoxication, and less expressed and rarer in cases with minimal processes and with slight intoxication.

A normalization in sialic acid or a tendency towards it takes place during the effective treatment. The patients with chronic fibrocavernous pulmonary tuberculosis are an exception — they are characterized by a more permanent rise in sialic acid in blood serum.

ON PULMONARY SARCOIDOSIS AND VARIOUS BIOPSY METHODS IN ITS DIAGNOSIS

Paavo Tani

Department of Pulmonary Diseases, University of Helsinki, Finland
(Head: Prof. Jorma Pätäilä, M. D.)

The medical group of the International Conference on Sarcoidosis published in 1960 a descriptive paragraph on the disease in question /Israel (1)/:

"Sarcoidosis is a systemic granulomatous disease of undetermined etiology and pathogenesis. Mediastinal and peripheral lymph nodes, lungs, spleen, skin, eyes, phalangeal bones and parotid glands are most often involved, but other organs or tissues may be affected. The Kveim reaction is frequently positive, and tuberculin-type hypersensitivities are frequently depressed. Other important laboratory findings are hypercalciuria and increased serum globulins. The characteristic histologic appearance of epithelioid tubercles with little or no necrosis is not pathognomic, and tuberculosis, fungal infections, beryllium disease, and local sarcoid reactions must be excluded. The diagnosis should be regarded as established for clinical purpose in patients who have consistent clinical features, together with biopsy evidence of epithelioid tubercles or a positive Kveim test."

From the foregoing report the various diagnostic criteria are seen on which the diagnosis of sarcoidosis is based. Each of them has only relative value. In Finland and in other Scandinavian countries the Kveim reaction has been considered as a reliable — if not the most reliable — diagnostic criterion of sarcoidosis /Kveim (2), Putkonen (3—7)/. Nowadays this opinion is almost generally accepted. According to Siltzbach (8) the Kveim reaction is very often negative in the chronic form of disease, and of positive reactions 14% have become negative within half a year, 22% within a year, 46% within four years and 58% within 4—13.9 years. According to Putkonen (9) a positive Kveim reaction is strictly speaking a sign of active sarcoidosis. The abovementioned Sarcoidosis Conference agreed that the Kveim test is

reliable and accurate when carefully prepared from potent material /Smith (10)/. The most potent antigens are obtained from patients who themselves respond weakly to the Kveim test /Putkonen (11)/. To obtain uniform test results in various countries it would be necessary to arrange for the Kveim antigen to be produced, standardized on an international basis /Israel (1)/.

Because of the reasons mentioned above there is at least in the Scandinavian countries a great shortage of good antigen, and in the Department of Pulmonary Diseases of Helsinki University this shortage has been compensated for by making numerous histologic examinations of various tissue samples. The biopsy samples, too, are significant in the differential diagnosis of sarcoidosis, in order to exclude certain cases of miliary tuberculosis, pneumoconioses, and of rare lung diseases, e. g. alveolaric micro-litiase /Chodkowska et al. (12)/ and alveolaric proteinose /Chodkowska et al. (13)/.

The biopsy sample is usually taken from prescalene glands, tonsils, liver and from bronchial mucosa. If a negative result is obtained from samples taken from these sources, an attempt can be made to get a positive histologic sample with lung biopsy in case the disease has spread to the peripheral parts of the lungs. In such cases a choice must be made between "blind" needle biopsy and "minor thoracotomy". In our clinic we are of the opinion that a more representative sample with a minor complication risk is obtained by using "minor thoracotomy", with intubation anaesthesia. This requires only a 5—10 cm long cut between the ribs.

A remarkable improvement in the diagnosis of the intrathoracic diseases was brought about by Carlens through the mediastinoscopy which he developed in Sweden in 1957. The first publications about this technique were issued soon thereafter in Sweden and in Finland /Carlens (14), Seppälä (15, 16), Palva and Viikari (17)/. The method has quickly spread elsewhere /Reynders et al. (18), Maassen (19), Amgwerd (20), Knoche and Rink (21)/. Pättälä (22) has investigated the significance of mediastinoscopy in the diagnosis of sarcoidosis. The investigation comprised 25 sarcoidosis patients, the roentgenologic degree of whom was as follows: I degree 20 patients, II degree 4 patients, and III degree 1 patient. Nine patients had undergone scalene node biopsy and of one patient biopsy has been taken from bronchial mucosa. In all the cases mentioned the histologic finding was negative, but with the aid of mediastinoscopy a sarcoid tissue was obtained from the glands of pulmonary hilus regions in all 25 cases. Pättälä verifies that mediastinoscopy is a valuable method in the investigation of sarcoidosis, as it makes it possible to obtain biopsy specimens from a deeper mediastinal region than from the one of prescalene glands.

The present study is a report of 24 cases treated for suspected sarcoidosis in the Department of Pulmonary Diseases of Helsinki University during 1960—63, and from whom biopsy samples were taken in the hospital by means of different methods.

Material and Methods

As already mentioned, all the patients were suspected of sarcoidosis mainly on account of roentgen examinations of the lungs. The final clinical diagnoses were as follows:

Sarcoidosis	19 cases
Sarcoid reaction (to tuberculosis, asbestosis and possible LED)	3 "
Miliary tuberculosis	1 "
Asbestosis	1 "
Total	24 cases

All the patients passed a clinical examination, roentgen examinations of the lungs, hands and feet, examination of the blood picture, ESR, LE-cells, urine proteins, glucose and sediment. From the serum the CRP (C-reactive protein), the serologic reactions of rheumatism (AST, Waaler-Rose- and latex agglutination), LE-factor or nuclein acid antibodies, serum calcium level and serum electrophoresis were determined. Smears for tubercle bacilli were made repeatedly 5—10 times from specimens of sputum or gastric juice. The tuberculin sensitivity tests were performed with PPD-RT 23 or old tuberculin. The biopsy specimens were obtained

from prescalene glands	12 cases
bronchial mucosa	1 case
with mediastinoscopy	5 cases
minor thoracotomy	4 "
liver biopsy	2 "
Total	24 cases

The mediastinoscopy was in all cases performed by Doc. A. J. Seppälä and minor thoracotomies by Doc. E. Laustela assisted by the present writer.

Stage of sarcoidosis was estimated in accordance with certain previous investigations /Löfgren (23), Pätäilä (22)/ according to which

degree I = changes were limited to hilar region	6 cases
degree II = enlarged hilar nodes and mild peripheral changes	5 "
degree III = enlarged hilar nodes and extensive peripheral changes	11 "

Total	22 cases
--------------	-----------------

Special attention was given to the tuberculosis exposition and the appearance of erythema nodosum, of which especially the latter has aroused attention in literature /Löfgren (23, 24)/.

It was not possible to perform the Kveim reaction due to shortage of reliable antigen.

Results

The most important diagnostic results are listed in Table 1.

When investigating the results it was noted that in four of the woman patients suffering from sarcoidosis (cases Nos. 1—4) erythema nodosum had been ascertained, three of which had the

illness in I or II degree and one in III degree. The same patients had a clearly increased ESR, which was only in exceptional cases found in other sarcoidosis patients. A notable fact is the negative CRP-reaction, with one exception, also in those sarcoidosis and sarcoid reaction cases, whose ESR was clearly high. On the contrary, the CRP was strongly positive with a patient suffering from miliary tuberculosis (case No. 24). An increased serum calcium level was ascertained only with four sarcoidosis patients (case 7—9 and 19) and one tuberculous sarcoid reaction patients (case No. 20). The findings had no clear connection with the degree of the illness, nor with ESR. The tuberculin sensitivity was generally absent or weakly positive in contrast to the miliary tuberculosis case and the patient, with whom the etiology of sarcoid reaction was tuberculosis.

In all cases the tubercle bacilli cultures were negative.

Abnormalities in the serum proteins examined with electrophoresis are listed in Table 2.

Table 2

Pathological Findings in Serum Electrophoresis

No. and Sign of Patient	Total Serum Protein (g/100 ml)	Albumin %	Globulins %			
			Alpha ₁	Alpha ₂	Beta	Gamma
A. Sarcoidosis cases.						
2. JA	8.2	57.1	4.1	6.8	11.9	20.1
4. SE	8.4	42.3	4.3	13.8	15.5	24.1
5. SV	7.1	73.4	3.0	5.2	7.5	10.2
6. SE	7.7	49.6	4.3	10.9	10.9	24.3
9. BE	8.6	54.0	4.3	7.1	10.8	23.8
13. LT	7.3	49.2	8.1	8.9	18.6	15.2
B. Sarcoid reaction group.						
21. HH	9.9	29.1	3.4	6.8	10.3	50.4
22. LF	8.8	66.5	2.8	6.9	7.9	15.9
C. Miliary tuberculosis.						
24. VE	7.4	42.2	5.3	16.4	18.9	17.2

It is noted that the increased values referred to total protein levels, and of the relative values mostly to gamma fractions, as previously stated in literature /e. g. Mc Guiston and Hudgins (25)/.

Typical of the histologic findings was the epithelioidic granuloma with no necrosis in any of the cases except the miliary

tuberculosis patient with caseation granuloma and the asbestosis case No. 23, in the prescalene gland of whom there were found asbestos particles without epithelioid granuloma. In the lung tissue of another asbestosis patient (case No. 22) there were ascertained besides asbestos particles epithelioid cell groups which are not typical of pure asbestosis disease.

Very interesting was a case that was diagnosed as a sarcoid reaction to tuberculosis.

Case No. 20 LK, a man of 32, who fell ill with bacteriologically confirmed lung tuberculosis in 1953. The patient received streptomycin and PAS. When he recovered, he had a small pit in the upper section of the left lung. The pit process became active in 1959 and was cured again with streptomycin, PAS and INH and with good results. In March 1963, he was X-rayed because of tiredness and disseminating miliary shadows were found nearly everywhere in the lungs. He was taken to hospital on April 16, 1963, as a miliary tuberculosis case. The patient was subjectively and clinically without symptoms. The results of laboratory tests were as stated in Table 1. Tuberculostatic treatment was started on April 19, 1963 with daily doses of 1 gm streptomycin, 400 mg INH and 14 gm PAS. After a treatment of 6 weeks a slight progress of the disease in the lungs was ascertained despite the treatment. Because of suspected sarcoidosis a biopsy from a prescalene node was performed. Histologic examination verified a finding typical of sarcoidosis and 30 mg of prednisolon was added to the therapy daily. Soon after this a strong regress could be observed. The patient was allowed to leave the hospital on July 26, 1963, and at home continued the INH-PAS-prednisolon treatment. Two months after starting the prednisolon treatment the miliary shadows had disappeared. When trying to discontinue the prednisolon treatment there was again progress and prednisolon was continued until the end of 1963. After that the patient has been without symptoms and is back at his job.

Only with one patient alterations caused by sarcoidosis were found in the bones (case No. 10. The middle finger of the right hand).

Discussion

The sarcoidosis problem has become topical in those countries where the number of new tuberculosis cases is strongly decreasing. There is evidence that the incidence of sarcoidosis cases is correspondingly increasing. For instance in mass investigations with miniature roentgenograms of the population of Stockholm the incidence of sarcoidosis for males is 30/100.000 and for females 50/100.000 [Löfgren (26)]. In the age group 25—29 in which the incidence is highest, the rates were 90/100.000, and 110/100.000. The figures given in the last sentence but one approximate the incidence of new tuberculosis cases in Sweden (ca 60—70/100.000). In Finland the number of new tuberculosis cases is relatively twice as great as in Sweden (ca 120—140/100.000 inhabitants).

In mass investigations with miniature roentgenograms 1,450,000 persons were examined in Finland in 1961, and 111 suspected cases of sarcoidosis were verified, or 8.1 cases/100,000 inhabitants [Pätiälä (27)]. According to the investigation of Riska and Selroos (28) the minimum incidence of new sarcoidosis cases would be at least 5/100,000. The figures for our country are about 1/10 of the corresponding Swedish figures. At the Conference on Sarcoidosis held in Stockholm in 1963, special notice was given to the great difference existing between Sweden and the other northern countries. Investigations aimed at clearing up the matter are at present being carried out with regard to Finland.

In the present study sarcoidosis has been considered as a disease according to opinions held in England [Scadding (29)] and in Sweden [Löfgren (26,30)]. A small part of the authors believe that its etiology can be tuberculosis, leprosy, fungal diseases, certain pneumoconioses and possibly also neoplasms and collagen diseases [sarcoid reaction-Löfgren (26,30); mycobacterial sarcoidosis, beryllium sarcoidosis — Scadding (29,31) etc], but in the majority of cases (true sarcoidosis) the etiology is unknown. The sarcoid reaction idea has been accepted also elsewhere in the world [e. g. De Paula (32), Chodkowska et al. (33)].

When critically scrutinizing the sarcoid reaction cases of the present material one could verify that in case No. 20 it is difficult to distinguish the diagnosis with absolute certainty from "chronic" miliary tuberculosis with hyperplastic epithelioid granulomas. A weak response to tuberculostatic chemotherapy and an abnormally high serum calcium concentration are the most reliable diagnostic criteria indicating a sarcoid reaction. It is also difficult to draw a strict line between the sarcoid reaction in our asbestosis case No. 22 and the epithelioid "foreign body" reaction of the asbestos particles in histological examination. It may also be possible that the diagnosis of the other asbestosis patient of ours (case No. 23) might have been sarcoid reaction if a lung biopsy would have been performed. This was not considered necessary as the etiology of the disease was revealed already from the histologic finding from the prescalene node. The LED-patient (case No. 21) had previously had the diagnosis mentioned above, but because of miliary shadow developed in the lungs he had been sent to our clinic. As a result of lung biopsy epithelioid granulomas were found which were difficult for the pathologist to distinguish from tuberculosis. A slight tuberculin sensitivity was evidence of sarcoid reaction. A strongly pathologic electrophoretic finding, which accounts for the high ESR, is not typical either of tuberculosis or of sarcoidosis. In the skin and muscle biopsy slight traces of LED were ascertained, but in the absence of LE-cells and nuclein acid antibodies it has not been pos-

sible to verify such a diagnosis definitely. Within the limits of possibility there are also, e. g. myoloma and idiopathic dysproteinemias.

The miliary tuberculosis case in our material differs clearly from others above all as regards strongly positive CRP- reaction, tuberculin sensitivity and high ESR. Histologically, too, the epithelioid granuloma had a clear necrosis. The rather low albumin and increased alpha fraction of the electrophoretic finding from the same patient are in line with electrophoretic findings in tuberculosis literature /e.g. Pătiălă and Turnen (34), Sillastu (35, 36)/.

Löfgren (23) called attention to bilateral hilus syndrome (BLH-syndrome) associated with erythema nodosum and proved this to be responsible for a great number of sarcoidosis cases. The same writer has later (26) emphasized that 15 years ago in the Scandinavian countries the etiology of this syndrome was considered to be primary tuberculosis, but nowadays most often sarcoidosis. Our own erythema nodosum — sarcoidosis cases confirm this opinion.

In the present series of sarcoidosis cases attention is drawn to the negativity of the CRP-reaction even in cases with increased ESR. In the opinion of the writer this matter, though little noticed in literature, is worthy of consideration in the differential diagnosis of tuberculosis and sarcoidosis.

It must be considered as a shortcoming that it was not possible to perform the Kveim test on patients mainly due to lack of reliable antigen. At the same time, however, it can be maintained that the biopsy investigations may be a valuable addition in circumstances where the Kveim test is not possible and also in the case of those inactive sarcoidosis patients whose reaction has possibly changed into negative. According to Scadding (29) in some instances combination of clinical features and radiographic changes known to be characteristic of sarcoidosis are alone sufficient to establish a diagnosis with little margin for error. Of the biopsy methods especially minor thoracotomy and mediastinoscopy are real surgical procedures which require intubation anaesthesia. For this reason their use, is perhaps best indicated in indistinct cases, to the differential diagnosis of which belong, e.g. other lymphomas, malignant neoplasms, pneumoconiosis and some rare miliary lung diseases.

Summary

It was established that the various biopsy methods can give significant diagnostic data in cases of suspected pulmonary sarcoidosis, in its differential diagnosis and in such circumstances

when the Kveim test cannot be performed or when this reaction has possibly already become negative. Attention is drawn to the negativity of the CRP-reaction even in cases with increased ESR.

REFERENCES

1. Israel, H. L. — In "Proceedings of the International Conference on Sarcoidosis, Washington 1960". Amer. Rev. Resp. Dis., 1961, 84, Part 2, 171.
2. Kveim, A. — Nord. Med., 1941, 9, 169.
3. Putkonen, T. — Acta derm. venereol., 1943, 23, Suppl. 10, 1.
4. Putkonen, T. — Acta derm. venereol., 1945, 25, 393.
5. Putkonen, T. — Duodecim, 1945, 61, 223.
6. Putkonen, T. — Acta derm. venereol., 1952, 32, Suppl. 29, 294.
8. Putkonen, T. — In "Proceedings of the Nineteenth Scandinavian Congress for Pulmonary Diseases, Turku 1958". Acta tub. pneumol. scand., 1959, Suppl. 45, 24.
8. Siltzbach, L. E. — In "Proceedings of the International Conference on Sarcoidosis, Washington 1960". Amer. Rev. Resp. Dis., 1961, 84, Part 2, 89.
9. Putkonen, T. — Personal communication at the meeting of Suomalainen Lääkärisäura Duodecim and Finska Läkaresällskapet. Helsinki, 1964.
10. Smith, D. F. — In "Proceedings of the International Conference on Sarcoidosis, Washington 1960". Amer. Rev. Resp. Dis., 1961, 84, Part 2, 174.
11. Putkonen, T. — Personal communication at the Third International Conference on Sarcoidosis. Stockholm, 1963.
12. Chodkowska, S., Krakowka, P., Traczyk, K., Serafin, R. — Gruźlica, 1962, 30, 367.
13. Chodkowska, S., Krakowka, P., Traczyk, K., Kubit, S., Serafin, R., Pawlicka, L. — Gruźlica, 1961, 29, 895.
14. Carlens, E. — Dis. Chest, 1959, 4, 343.
15. Seppälä, A. J. — Duodecim, 1959, 75, 435.
16. Seppälä, A. J. — Suomen Lääkärilehti, 1960, 27, 1543.
17. Palva, T., Viikari, S. — J. thorac. Surg., 1961, 42, 206.
18. Reynders, H., Groen, A. S., Wiederdink, J. — Ned. Tsch. Geneesk., 1961, 105, 1286.
19. Maassen, W. — Dtsch. med. Wschr., 1962, 87, 2004.
20. Amgwerd, R. — Medicina thoracalis, 1963, 19, Suppl., 24.
21. Knoche, E., Rink, H. — In «Die Mediastinoskopie», Ed. by E. Knoche and H. Rink. Stuttgart, 1964.
22. Päätilä, J. — Acta med. scand. A. In Print.
23. Löfgren, S. — Acta med. scand., 1953, 145, 424.
24. Löfgren, S. — Acta med. scand., 1953, 145, 465.
25. McCuiston, C. F., Hudgins, P. C. — Amer. Rev. Resp., 1960, 82, 59.
26. Löfgren, S. — In "Proceedings of the International Conference on Sarcoidosis, Washington 1960". Amer. Rev. Resp. Dis., 1961, 84, Part 2, 17.
27. Päätilä, J. — Acta med. scand. B. In Print.
28. Riska, N., Selroos, T. — Personal communication at the Third International Conference on Sarcoidosis. Stockholm, 1963.
29. Scadding, J. G. — Brit. med. J., 1960, 2, 1617.
30. Löfgren, S. — Personal communication at the meeting of Suomalainen Lääkärisäura Duodecim and Finska Läkaresällskapet. Helsinki, 1964.
31. Scadding, J. G. — In "Proceedings of the XVIth International Tuberculosis Conference, Toronto 1961". Vol. II. Excerpta Medica International Congress Series No. 44.

Table 1

Most Important Findings in the Case History, Degree of the Disease, Laboratory Data and Methods for Obtaining Biopsy Specimens

No. and Sign of Patients	Age and Sex	History	Degree of the Disease	ESR (mm/h)	CRP	Serum Calcium Level (mekv/l)	Pathological Findings in Serum Electrophoresis	Method for Obtaining Biopsy specimens	Tuberculin Sensitivity (Mantoux test)
A. Sarcoidosis cases.									
a) Erythema nodosum group.									
1. LK	41 F	Erythema nodosum 1 month before registration	I	30	—	normal	—	Biopsy of prescalene glands	1:10 ³ negative (Old tuberculin)
2. JA	25 F	Erythema nodosum 3 months before registration	I	34	—	"	+	Biopsy of bronchial mucosa	10 TU negative (PPD-RT 23)
3. MS	29 F	Erythema nodosum at time of registration	II	27	—	"	—	Biopsy of prescalene glands	10 TU negative (PPD-RT 23)
4. SE	33 F	Erythema nodosum 2 months before registration	III	40	+	"	+	"	1:10 ³ negative (Old tuberculin)
b) Routinely discovered cases.									
5. SV	30 M	Father suffering from pulmonary tuberculosis	I	2	—	"	+	Mediastinoscopy	10 TU negative (PPD-RT 23)
6. SE	28 M	—	III	12	—	"	—	"	10 TU negative (PPD-RT 23)
7. ME	28 M	—	III	1	—	5.5	—	Liver biopsy	10 TU negative (PPD-RT 23)
8. PA	31 F	Mother suffering from pulmonary tuberculosis	I	27	—	5.9	—	Biopsy of prescalene glands	1 TU uncertain and 10 TU positive (PPD-RT 23)
9. BE	39 M	—	II	7	—	5.4	+	"	10 TU negative (PPD-RT 23)
10. HE	41 F	—	III	16	—	normal	—	"	1:10 ³ negative (Old tuberculin)
11. WV	52 F	—	II	37	—	"	—	Liver biopsy	1:10 ³ negative (Old tuberculin)
12. NJ	24 M	Bronchial asthma	III	4	—	"	—	Mediastinoscopy	10 TU negative (PPD-RT 23)
13. LT	40 M	—	III	4	—	"	+	Minor thoracotomy	1:10 ³ negative (Old tuberculin)
14. SJ	34 M	—	III	4	—	"	—	Biopsy of prescalene glands	10 TU negative (PPD-RT 23)
15. VP	31 M	—	I	3	—	"	—	"	10 TU negative (PPD-RT 23)
16. KI	25 M	—	II	17	—	"	—	"	1:10 ² negative (Old tuberculin)
17. PO	46 M	—	III	10	—	"	—	Minor thoracotomy	1:10 ² negative (Old tuberculin)
18. LA	36 F	—	I	8	—	"	—	Mediastinoscopy	10 TU negative (PPD-RT 23)
19. NJ	32 M	—	III	4	—	5.6	—	"	10 TU negative (PPD-RT 23)
c) Sarcoid reaction group.									
20. LK	32 M	Pulmonary tuberculosis in 1953 and recidive in 1959. Miliary pulmonary lesions discovered 1 month before registration	III	4	—	7.1	—	Biopsy of prescalene glands	1:10 ⁶ positive (Old tuberculin)
21. HH	58 F	Pleurisy 4 times during past 10 yrs. Uncertain LED diagnosis 6 months before registration	II	104	—	normal	+	Minor thoracotomy	10 TU negative (PPD-RT 23)
22. LF	52 F	Professional asbestos exposition in 1942—48.	III	20	—	"	+	"	Not examined
B. Asbestosis.									
23. LO	57 M	Professional asbestos * exposition in 1928—50	—	18	2+	"	—	Biopsy of prescalene glands	"
C. Miliary tuberculosis.									
24. VE	67 M	Subfebrilic during 1 month before registration	—	75	6+	"	—	"	1 TU positive (PPD-RT 23)

* Pulmonary carcinoma was also diagnosed.

+ = positive finding.

— = negative

32. De Paula, A. — In "Sarcoidose". Ed. by Aloysio de Paula, Servico Nacional de Tuberculose, Estado da Guanabara, 1963.
33. Chodkowska, S., Krakowka, P., Kozakow, H., Pawlicka, L., Hallweg, H., Nowicki, J. — *Gruźlica* 1963, 31, 67.
34. Pättiälä, J., Turunen, M. — *Ann. chir. gynaecol. Fenniae*, 1952, 41, 1.
35. Sillastu, H. — *Tartu Riikliku Ülikooli Toimetised*, 1957, 52, 240.
36. Sillastu, H. — In "Tuberkuloosi- ja reumatismialased uurimused". Eesti NSV Teaduste Akadeemia. Tallinn, 1960.

KOPSUSARKOIDOOSIST JA ERINEVATE BIOPSIAMEETODITE OSAST SELLE DIAGNOSTIKAS

P. Tani

Resümee

Töös analüüsitakse 24 haiget, kellel kahtlustati sarkoidoosi ja kellel seetõttu teostati erinevate meetoditega biopsia. Biopsia teostamisel saadi histoloogiliselt positiivne vastus järgmiste meetodite puhul: preskaleenilise lümfisõlme biopsiaga 12 juhul, bronhiaalmukoosa biopsiaga 1 juhul, mediastinoskoopia abil 5 juhul, väikese torakotoomia abil 4 juhul ja maksabiopsia puhul 2 juhul. Lõplikult diagnoositi sarkoidoosi 19, sarkoidset reaktsiooni (tuberkuloosile, asbestoosile ja tõenäoliselt erütematoossele luupusele) 3, asbestoosi 1 ja miliaarset tuberkuloosi 1 haigel. Neljal sarkoidoosihaigel esines nodoosne erüteem. Sarkoidoosihaigeil ja patsientidel sarkoidse reaktsiooniga esines tõus vereseerumi kaltsiumi sisalduses 5 juhul, patoloogilised nihked seerumi proteino-grammis 18 juhul, muutused luudes 1 juhul ja nõrk tuberkuliini-tundlikkus kõikidel juhtudel. Tuberkuliinitundlikkuse osas oli erandiks vaid haige sarkoidse reaktsiooniga tuberkuloosile.

Töös analüüsitakse sarkoidoosi ja sarkoidse reaktsiooni esinemist, nende diagnostikat ja erinevate biopsiameetodite, eriti mediastinoskoopia ja väikese torakotoomia kasutamist. Töö tulemused näitavad, et biopsia kasutamisel on suur diagnostiline väärtus erinevate haiguste diferentsimisel ja juhtudel, kus pole võimalik teostada Kveimi testi, või neil haigeil, kellel Kveimi test on tõenäoliselt muutunud negatiivseks. Autor pöörab tähelepanu ka C-reaktiivse valgureaktsiooni negatiivsusele sarkoidoosihaigetel, kellel esineb kõrgeenenud erütrotsüütide settereaktsioon.

О САРКОИДОЗЕ ЛЕГКИХ И РОЛИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ БИОПСИИ В ЕГО ДИАГНОСТИКЕ

П. Тани

Резюме

В работе проанализированы 24 больных с подозрением на саркоидоз при применении различных методов биопсии. При проведении биопсии гистологически положительный ответ получили при следующих методах: при биопсии прескаленового лимфатического узла — в 12 случаях, при биопсии бронхиальной мукозы — в 1 случае, при применении медиастиноскопии — в 5, при помощи малой торакотомии — в 4 и при биопсии печени — в 2 случаях. Окончательно саркоидоз был диагностирован у 19, саркоидная реакция (на туберкулез, асбестоз и, вероятно, на красную волчанку) — у 3, асбестоз — у 1 и милиарный туберкулез у 1 больного. У 4 больных саркоидозом наблюдалась нодозная эритема. У больных саркоидозом и у пациентов с саркоидной реакцией в 5 случаях в сыворотке крови отмечалось повышение содержания кальция, в 18 случаях — патологические сдвиги в протеинограмме сыворотки, в 1 случае — изменения в костях и во всех случаях — слабая чувствительность на туберкулин. Исключением в отношении туберкулиновой чувствительности был только 1 больной с саркоидной реакцией на туберкулез.

В работе анализируется саркоидоз и саркоидная реакция, их диагностика и применение различных методов биопсии в частности медиастиноскопии и малой торакотомии. Результаты работы показывают, что использование биопсии имеет большое диагностическое значение при дифференциации различных заболеваний и в случаях, когда проведение теста Квейма невозможно или у больных, у которых названный тест, по всей вероятности стал отрицательным. Автор обращает внимание на отрицательность реакции С-реактивного белка у больных саркоидозом, у которых наблюдается повышенная реакция оседания эритроцитов.

ÜBER DIE BEHANDLUNG DER LUNGENTUBERKULOSE MIT MEDIKAMENTEN DER ZWEITEN REIHE

Jorma Pätälä

Klinik für Lungenkrankheiten der Universität zu Helsinki, Finland
(Vorstand: Prof. Dr. med. Jorma Pätälä)

Obwohl die Anwendung der spezifischen Medikamente bei der Tuberkulose noch nicht von langer Dauer ist und nur etwas mehr als anderthalb Jahrzehnte zurückreicht, können wir hier verschiedene Phasen unterscheiden. Die alleinige Anwendung der Para-aminosalicylsäure und des Streptomycins bildet die erste Phase der Chemotherapie der Tuberkulose. Die gleichzeitige Verabreichung dieser beiden Medikamente kann als zweite Phase angesehen werden. Die Erkennung der tuberkulostatischen Wirkung von INH bildet die dritte Phase. Als vierte Phase könnten wir die Zeit bezeichnen, in der man begann, neben den genannten Grundmedikamenten auch die sogenannten Medikamente der zweiten Reihe anzuwenden.

Von diesen werden in Finnland Ethionamid, Pyrazinamid, Viomycin und Cykloserin in weitem Umfang angewandt. Dagegen verwenden wir wenig Oxytetracyclin ihrer verhältnismäßig geringen Wirkung wegen. Kanamycin gebrauchen wir auch wenig und Thiosemikarbazon im allgemeinen überhaupt nicht, da das Kanamycin oft schwere ototoxische Nebenwirkungen verursachen kann und mit dem Thiosemikarbazon wieder andere nachteilige Symptome verbunden sind.

Ein willkommener Ankömmling in der Gruppe dieser Mittel der zweiten Reihe scheint eine chemische Substanz aus der Gruppe der Thiocarbanile zu sein, die unter dem Namen Isoxyl vor ungefähr zwei Jahren in den Handel gekommen ist. Unsere eigenen Erfahrungen über seine Anwendung sind vorläufig gering, aber die Untersuchungen der letzten Zeit scheinen darauf hin zu weisen, daß man daraus ein verwendbares Mittel der zweiten Reihe erhalten könnte.

Über die Reihenfolge der Medikamente der zweiten Reihe, also des Ethionamid, Kanamycin, Isoxyl, Pyrazinamid, Viomycin und Cykloserin ist es schwer etwas genaues zu sagen, da neben der

tuberkulostatischen Wirkung auch die pharmakologischen Eigenschaften und die möglichen Nebenwirkungen zu beachten sind.

Nach der heutigen Erfahrung scheint es aber, daß Ethionamid von ihnen das Verwendbarste wäre. Der tuberkulostatische Effekt des Ethionamids in vitro weist sogar ein Zehntel der Wirksamkeit des INH auf /Rist (1)/ und sein Effekt ist beinahe ebenso groß wie derjenige des Streptomycins und im Tierversuch ist er sogar größer /u.a. Rist (2), Fust (3), Dissman und Inglaier (4)/. Die bisherigen vielen klinischen Ergebnisse haben erwiesen, daß es auch einen bedeutenden therapeutischen Effekt hat, wobei viele Forscher sogar der Meinung sind, daß es einen Platz unter den großen Tuberkulostatika einnähme. Bei der Beurteilung des klinischen Effekts von Ethionamid ist außerdem zu beachten, daß es ebenso wie INH imstande ist, die Zellenwand zu durchdringen und die intrazellularen Keime zu beeinflussen. In unserer Klinik begannen wir Ethionamid ab 1959 anzuwenden und es ist heute das von uns am häufigsten angewandte Medikament der zweiten Reihe.

Was die reine tuberkulostatische Aktivität der anderen Medikamente der zweiten Reihe betrifft, so ist ihre Reihenfolge die folgende: Kanamycin, Isoxyl, Pyrazinamid, Viomycin und Cycloserin.

Wegen der hohen Toxizität des Kanamycins besonders auf das kochleare System und auf die Nierenfunktion ist sein Gebrauch in Finnland und auch in den anderen nordischen Ländern gering geblieben. Wenn man es anwenden will, so ist eine strenge Indikationsstellung und eine sorgfältige Überwachung des Patienten notwendig.

Diisoamylxythiocarbanilid, Isoxyl ist von Buu-Hoi, Dat-Xuong sowie den Forschungslaboratorien der Continental Pharma in Brüssel synthetisiert und entwickelt worden. Besonders Freerksen (5), Murohashi-Yanagisawa (6) und Luccesi (7) haben erwiesen, daß sein tuberkulostatischer Effekt geringer als derjenige von INH und SM, aber höher als derjenige von PAS, Pyrazinamid und Viomycin ist. Sein Effekt wäre zunächst mit demjenigen von Ethionamid zu vergleichen. Seine Bedeutung wird auch dadurch erhöht, daß es nach den bisherigen Erfahrungen das am wenigsten toxische Arzneimittel von allen Tuberkulosemedikamenten zu sein scheint /Buu-Hoi (8), Freerksen (5)/.

Der tuberkulostatische Effekt vom Pyrazinamid ist niedriger als derjenige von den obenerwähnten Medikamenten. Im klinischen Sinne ist es doch zu beachten, daß seine Aktivität im sauren Bereich merkbar zunimmt. Pyrazinamid diffundiert sich ebenso wie INH leicht in den Geweben. Der klinische Effekt des Pyrazinamids ist jedoch verhältnismäßig kurzfristig, was zunächst auf einer raschen Resistenzentwicklung beruht. Seine

länger andauernde Anwendung wird auch durch die hohe Lebertoxizität beeinträchtigt.

Viomycin gehört zu den Streptomyces-Antibiotika. Chemisch und biologisch kommt es dem Streptomycin am nächsten. Sein tuberkulostatischer Effekt ist aber merklich schwächer. Man gebraucht Viomycin besonders in solchen Fällen, in denen Streptomycinresistenz vorhanden ist und auch zum Operationsschutz.

Cykloserin wurde aus *Streptomyces orchidaceus* isoliert und später auch synthetisch dargestellt, wobei nur die rechtsdrehende Form, D-Cykloserin, tuberkulostatischen Effekt hat. Der tuberkulostatische Effekt des Cykloserins ist aber in vitro sehr schwach und auch im Tierversuch ist er nicht viel größer. Dagegen zeigen die gewonnenen klinischen Resultate, daß es eine bestimmte therapeutische Wirkung hat, obwohl auch seine antibiotische Aktivität in vitro und in vivo gering ist. Das beruht nach Welch et al. (9) darauf, daß irgendwelche Koppelungen im Körperstoffwechsel den tuberkulostatischen Effekt des Cykloserins potenzieren. Auch ist die Theorie aufgestellt worden, daß das Cykloserin außer einer bakteriologischen Wirkung auch eine unbekannte allgemeine Heilwirkung hätte /Beilin (10)/ und daß das Cykloserin im adreno-kortikotropen System wirken könne /Douat (11), Dunbar (12)/. Deshalb könnte man Cykloserin am zweckmäßigsten bei den reaktionsträgen Tuberkuloseformen anwenden, in denen eine Resistenz gegen die Grundmedikamente vorhanden ist. Der Effekt des Cykloserins würde sich dann vor allem in einer Besserung des Allgemeinzustandes und in einer Steigerung der körpereigenen Abwehr äußern /Protivinsky (13)/.

Wenn wir die Frage erörtern, warum diese Mittel der zweiten Reihe im allgemeinen zur Anwendung kommen, so müssen wir erstens die Tatsache berücksichtigen, daß die Patienten oft ein Grundmedikament wegen allergischer oder sonstiger Wirkung nicht ertragen. Dies ist besonders oft der Fall mit PAS und teilweise auch mit SM. Wenn eine nachteilige Allergie in größerem Umfange eintritt, hat man entweder die Desensibilisation zu wählen oder man muß das betreffende Mittel mit einer Arznei von der zweiten Reihe ersetzen. Die andere Ursache, deretwegen wir zu den Mitteln der zweiten Reihe greifen müssen, beruht natürlich auf der Entstehung der Bazillenresistenz. Wie wir wissen, beruht die Entstehung der Bazillenresistenz zunächst auf der Art und dem Umfang des Prozesses und teilweise auch darauf, daß die Arzneikombination hinsichtlich der Bazillenmenge nicht genug adäquat gewesen ist. Besonders sind die unvorteilhaften Genesungsverhältnisse in den Kavernen zu beachten, die zu der Entstehung der Resistenz beitragen. Von Bedeutung sind hierbei vor allem der Umfang der Kaverne, die Dicke seiner Wand sowie der Umstand, daß das pH von dem Gewebe der Käsebildung der Kaverne sauer ist, wobei z.B. das Streptomycin nicht genug

wirkt. Die Entwicklung der Resistenz wird scheinbar oft auch durch das bekannte Azetylierungsphänomen begünstigt, wo die Arzneimoleküle nicht immer als solche in das Gewebe des Kranken gelangen, sondern der Organismus sie ändern kann, so daß ihre tuberkulostatische Wirkung auch bemerkenswert geringer wird. Besonders die Azetylierung von INH ist eine oft festgestellte Erscheinung.

Wir sind bei der Verwendung der Arzneien der zweiten Klasse im allgemeinen dem folgenden Schema gefolgt:

1. Resistenz gegen nur ein Grundmedikament:

- a) Verabreichung von den zwei übrigen Medikamenten.
- b) Verabreichung von den zwei übrigen Medikamenten und von einem Medikament der zweiten Reihe.

In diesen Fällen, in denen eine Resistenz gegen nur ein Grundmedikament vorkommt oder man es aus irgendeinem Grunde nicht anwenden kann, kann man in milderer Fällen mit den zwei übrigen Medikamenten durchkommen. Das ist besonders der Fall, wenn man INH und SM verabreichen kann. Dabei muß man jedoch SM täglich verabreichen. Dagegen sind die Kombinationen INH+PAS und besonders SM+PAS schon bedeutend weniger wirksam und wir haben dann meistens zusätzlich irgendein Mittel der zweiten Reihe, gewöhnlich entweder Ethionamid, Pyrazinamid oder Viomycin und in der letzten Zeit auch Isoxyl, verabreicht.

2. Resistenz gegen zwei Grundmedikamente:

- a) Verabreichung vom übrigen Medikakament + von zwei Medikamenten der zweiten Reihe.
- b) Verabreichung vom übrigen Medikament + von einem Medikament der zweiten Reihe + INH.

Wenn es sich um die Resistenz gegen zwei Grundmedikamente handelt oder man sie nicht verabreichen kann, dann haben wir im allgemeinen das übrige Grundmedikament und zwei Mittel der zweiten Reihe verabreicht. Besonders müßte man dies in dem Falle tun, wo eine Resistenz gegen INH und SM vorkommt, und man nur das schwächste von den Grundmedikamenten, PAS, zur Verfügung hat. In den schwersten Fällen haben wir neben PAS sogar drei Medikamente der zweiten Reihe verabreicht. In diesen Fällen, in denen eine Resistenz gegen zwei Grundmedikamente vorkommt, wurde früher neben dem übrigen Grundmedikament im allgemeinen nur ein Mittel der zweiten Reihe und oft auch INH verabreicht, weil eine vollständige Resistenz gegen dieses Mittel seltener vorkommt und in vielen Fällen auch reversibel sein kann. Nach unserer Erfahrung ist jedoch die Kombination von einem Grundmedikament und zwei Mitteln der zweiten Reihe im allgemeinen wirksamer gewesen.

3. Totale Resistenz gegen die Grundmedikamente.

Hierbei haben wir folgende Arzneikombinationen angewandt:

- a) drei Medikamente zweiter Reihe
- b) zwei Medikamente zweiter Reihe + INH.

Gewöhnlich haben wir gleichzeitig drei Medikamente der zweiten Reihe verabreicht, wobei wir besonders die Kombination von Ethionamid, Pyrazinamid und Viomycin angewandt haben. Wenn man nur zwei Mittel der zweiten Reihe anzuwenden wünscht, dann müßte man zusätzlich INH verabreichen.

Einer der schwierigsten Punkte der hautigen Tuberkulosen-therapie ist gerade die Behandlung von denjenigen Patienten, bei denen sich eine teilweise oder vollständige Resistenz gegen alle drei Grundmedikamente entwickelt hat. Meistens handelt es sich dabei um alte schwierige Fälle mit großen Parenchymveränderungen, bei denen eine endgültige Genesung immer unsicher ist. Jedoch schon der Umstand, daß ein Teil dieser Fälle nach unserer Erfahrung bazillenfrei wird, obgleich Veränderungen in den Lungen noch da sind, ist aus epidemiologischem Gesichtspunkt als wichtig anzusehen. Auch ist es beachtenswert, daß ein solcher Patient oft operabel geworden ist.

Unsere bisherigen Resultate bei der Behandlung dieser Patienten, bei denen eine Resistenz gegen alle Grundmedikamente vorkommt, zeigen, daß wenn man genug wirksame Kombinationen von Medikamenten der zweiten Reihe anwendet, ungefähr 70% von den Patienten binnen drei bis sechs Monaten bazillenfrei werden. Falls dieses Resultat binnen dieser Zeit nicht erreicht wird, so geschieht es später nur bei einzelnen Fällen. Natürlich ist das Resultat dieser Behandlung nicht immer bleibend, aber in unseren Fällen, in denen die kürzeste «follow-up»-Zeit jetzt ungefähr drei Jahre andauert, ist ein großer Teil der Patienten fortwährend bazillenfrei gewesen. Einen Teil von ihnen hat man operieren können.

Besonders die gleichzeitige Verabreichung mehrerer Mittel von der zweiten Reihe, wie ihre Verabreichung im allgemeinen, setzt voraus, daß man den Patienten sorgfältig untersucht hat. Dabei muß man dem Zustand seiner Leber und seiner Nieren besondere Aufmerksamkeit zuwenden. Auch müssen mögliche andere latente Krankheiten in Betracht gezogen werden. Wenn man so verfährt, so kann man die Patienten mit Mitteln der zweiten Reihe meistens mit starken Kombinationen sogar im Laufe von 1—2 Jahren behandeln und sogar vier Medikamente der zweiten Reihe gleichzeitig verabreichen, wie u. a. die von Tani und Poppius (14) in unserer Klinik ausgeführte Untersuchung über die Nebenwirkungen dieser Mittel der zweiten Reihe zeigt.

Die Dosierung und die Nebenwirkungen der von uns angewandten Medikamente.

Ethionamid: täglich werden 0,75—1,0 g verabreicht.

Größere Dosen verursachten oft gastrointestinalen Reiz und kleinere Dosen als 0,75 g zeigten schon deutlich einen schwächeren Effekt. Die Toxizität des Ethionamid ist sehr gering. Außerdem wird sein Gebrauch durch die schlechte Verträglichkeit des Ethionamids von seiten des Gastrointestinaltraktes gestört, was sich z. B. in Appetitunlust, Diarrhöe und Herabsetzung des Gewichts äußern kann. Eine rektale Applikation ist auch möglich, aber sie kommt kaum als eine länger andauernde Behandlung in Frage und auch die Resorption der Suppositorien wird umstritten. Ethionamid kann bisweilen Neuritiden und psychische Nebenerscheinungen verursachen. Diese Nebensymptome beruhen darauf, daß Ethionamid, wie auch INH, ein Antagonist des Nikotinsäureamids zu sein scheint. Täglich verabreichte Vitamine B₁ und B₆ können oft das Auftreten von diesen Nebenwirkungen verhindern [u. a. Brouet et Marche (15)]. Bisweilen können auch hormonale Störungen — wie Gynecomastie bei Männern — auftreten.

Die tägliche Dosis von Isoxyl liegt zwischen 3 und 6 g. Als Nebenwirkungen erscheinen nur selten gastrointestinale Störungen. Toxische Schäden in der Leber, in den Nieren oder anderen Organen sind bisher nicht festgestellt worden [Protivinsky (13)].

Wenn man Kanamycin in der Tuberkulosebehandlung anwenden will, kommt nur eine intermittierende Verabreichung in Frage, da Kanamycin sich in den Nieren lagert. Die gewöhnliche Dosierung ist 2 mal 2,0 g wöchentlich (1,0 g morgens und abends) oder 1,0 g jeden zweiten Tag. Für die hohe Toxizität sollte die Dosierung nicht 3—6 g wöchentlich übersteigen. Wegen hoher Nephrotoxizität ist Kanamycin kontraindiziert bei Nierenschädigung. Die Ototoxizität des Kanamycins bezieht sich auch auf den N. cochlearis wie-diejenige des Dihydrostreptomycins und es kann zu irreversibler Innenohrtaubheit führen. Audiometrische Gehörprüfungen wie häufige Untersuchungen der Nierenfunktionen sind erforderlich, und wenn Intoxikationssymptome auftreten, ist die Verabreichung des Medikaments einzustellen.

Die tägliche Dose von Pyrazinamid ist 30—40 mg/kg entsprechend von 2,0 bis 3 g. Bei dieser Dosierung treten Nebenwirkungen im Bereich der Leber im allgemeinen nicht auf. Es ist notwendig, in Zwischenräumen von zwei bis vier Wochen Leberfunktionsproben auszuführen. Am empfindlichsten reagieren offenbar die Transaminasen. Sehr anwendbar hat sich die SGOT-bestimmung erwiesen. Wenn die Werte größer als 40 Einheiten sind, sollte die Verabreichung des Medikaments wenigstens bis zur Normalisierung der Werte eingestellt werden. Auch der Bromsulfatein-Test wird von vielen als eine ziemlich gute Kontrolle angesehen /Phillips und Horton (16)/. Dagegen ist die Notwendigkeit der Bestimmung des Serumbilirubins ziemlich gering, weil die Werte im allgemeinen erst dann steigen, wenn ein manifester Ikterus schon vorhanden ist. Bei vorsichtiger

Dosierung und regelmäßiger Kontrolle der Leberfunktionen kann ein ernsteres Auftreten der Leberkomplikationen verhindert werden. Auf diese Weise haben wir schon während vieler Jahre in bestimmten Fällen Pyrazinamid als Medikament der zweiten Reihe anwenden können.

Viomycin, das chemisch und biologisch dem Streptomycin am nächsten steht, ist jedoch so viel toxischer, daß man es, wie auch Kanamycin, nicht täglich, sondern intermittierend verabreichen kann. Die häufigste Dosierung ist zweimal wöchentlich 2 g (1,0 g morgens und 1,0 g abends) oder 1,0 g jeden zweiten Tag. Um die Wirksamkeit des Viomycins zu steigern, haben wir im Laufe von drei Jahren in vielen Fällen auch größere Dosierungen oder 2 g jeden zweiten Tag oder 1 g täglich verabreicht, wobei ernstere Nebenwirkungen vorgekommen sind. Viomycin ist zunächst nephrotoxisch, weswegen man es nicht verabreichen sollte, wenn es sich um eine Nierenschädigung handelt. Die während der Behandlung oft auftretenden geringen pathologischen Harnbefunde, Albuminurie, Zylinder im Sediment usw. verschwinden jedoch meistens nach Abschluß der Behandlung. Vor dem Beginn der Behandlung wäre es nötig, eine Nierenfunktionsuntersuchung und während der Behandlung Harnkontrollen auszuführen. Dagegen ist die Ototoxizität des Viomycins unter allen basischen Streptomyces-Antibiotika am geringsten. Bei einer kürzeren Behandlung genügt es meistens, eine audiometrische Untersuchung vor der Behandlung vorzunehmen. Bei der Anwendung von größeren Dosierungen haben wir jedoch diese Untersuchung mit Zwischenräumen von ungefähr vier Wochen vorgenommen. Wenn Ohrensausen, Pfeifen oder Schwindel vorzukommen beginnen, muß man die Behandlung unterbrechen. Als andere Nebenwirkungen können allergische Reaktionen erscheinen. Auch kann die intramuskuläre Injektion bisweilen schmerzhaft sein und eine lokale Reaktion verursachen. Viomycin ist in einigen Präparaten mit Panthotensäure verbunden, die vor allem die lokale Verträglichkeit verbessert und die allergische Reaktion vermindert, die aber kaum die Nephro- und Ototoxizität beeinflußt.

Die tägliche Dose von Cykloserin ist 0,75—1,0 g. Wenn die Dose kleiner als 0,75 g ist, wird im allgemeinen eine genügende Serumkonzentration nicht erreicht. Durch Cykloserin wird eine höhere Harnkonzentration als gewöhnlich erreicht. Wenn die Nieren gesund sind, ist dies nicht nachteilig. Wenn dagegen Niereninsuffizienz auftritt, sollte man Cykloserin nicht verabreichen. In den ersten Tagen der Cykloserinbehandlung können sogenannte Initialreaktionen, wie Fieber, Müdigkeit, Kopf- und Gliederschmerzen usw. vorkommen. Die von Cykloserin verursachten Nebenwirkungen sind neurologische und psychische Beschwerden wie Schwindel, Tremor, Konzentrationsschwäche,

Schlaflosigkeit, epileptische Anfälle und Psychosen. Darum sollte man Cykloserin ohne adequate Kontrolle weder Epileptikern und Alkoholikern noch solchen Personen verabreichen, die früher irgendeine Geistesstörung gehabt haben.

Unsere eigenen Erfahrungen zeigen, daß in der Behandlung der Tuberkulose mit Medikamenten der zweiten Reihe besonders bei Kombinationen von zwei oder mehreren Mitteln leichtere Nebenerscheinungen allgemein sind. Es ist nötig, in einigen solchen Fällen die Medikamente der zweiten Reihe miteinander zu wechseln oder bei einigen Präparaten kürzere Pausen von einigen Tagen bis zwei Wochen einzuführen.

Die endgültige Bedeutung der Behandlung der Tuberkulose mit Medikamenten der zweiten Reihe hat sich noch nicht vollständig erwiesen. Auch die richtige Kombination und Dosis ist vielleicht noch zum Teil offen. Ebenso fehlen die Resultate der längeren «follow-up»-Untersuchungen. Die bisherigen Ergebnisse ermutigen jedoch die Forschungen auf diesem Gebiet fortzusetzen.

LITERATUR

1. Rist, N. — Bull. int. Un. Tub., 1958, 20, 220.
2. Rist, N. — Atti Soc. Lomb. Sci. Med. Biol., 1956, Suppl. 11, 388.
3. Fust, N. — Bull. int. Un. Tub., 1958, 28, 3.
4. Dissman, E., Iglauer, E. — Tuberk.-Artz, 1962, 16, 508.
5. Freerksen, E. — Acta tub. pneumol. belg., 1963, 54, 12.
6. Murohashi, Yanagisawa — Acta tub. pneumol. belg., 1963, 54, 35.
7. Lucchesi, M. — Acta tub. pneumol. belg., 1963, 54, 42.
8. Buu-Hoi, N. P. — Acta tub. pneumol. belg., 1963, 54, 8.
9. Welch, H., Putman, L. E., Randall, W. A. — Antibiot. Med., 1955, 1, 72.
10. Beilin, I. B. — Klin. Med. (Moskva), 1958, 36, 12, 21.
11. Douat, N. E. — Rev. paul. Tisiol., 1959, 20, 269.
12. Dunbar, J. M. — Ann. Inst. Pasteur, 1957, 92, 451.
13. Protivinsky, R. — Subs. Med., 1963, 15, H. 2 und 4.
14. Tani, P., Poppius, H. — Acta tub. pneumol. scand., 1963, 43, 256.
15. Brouet, G., Marche, J. — Bull. Acad. nat. Med., 1961, 145, 453.
16. Phillips, S., Horton, G. E. — Amer. Rev. Tuberc., 1956, 73, 704.

KOPSUTUBERKULOOSI RAVIST TEISE REA MEDIKAMENTIDEGA

Jorma Pättälä

Resümee

Teise rea tuberkulostaatilistest preparaatidest kasutatakse Soomes peamiselt etionamidi, pürasiinamidi, viomütsiini ja tsükloseriini ning viimasel ajal ka di-iso-amüüloksütiokarbaniidi. Kanamütsiini kasutatakse harva, tiosemikarbasooni peaaegu

üldse mitte. Teise rea preparaatide kasutamise peamiseks põhjuseks on resistentsuse areng esimese rea ravimitele ja ka intolerance teke medikamentide vastu. Kui tekib resistentsus esimese rea ainult ühe medikamenti suhtes, siis kasutatakse selle rea kahte ülejäänud preparaatide ja lisaks veel ühte medikamenti teise rea rühmast. Resistentsuse tekkides kahe esimese rea preparaatide suhtes jätkatakse kolmanda manustamist koos kahe teise rea ravimiga. Vahel piisab teise rea ühest preparaadist, kuid siis manustatakse alati ka INH-d. Üldiselt kehtib arvamus, et ei teki täielikku resistentsust INH vastu ja et tekkinud resistentsus on reversibelne.

Suurimad raskused esinevad siis, kui tekib resistentsus kõigi kolme esimese rea preparaatide vastu. Siis tuleks kasutada raviks kolme medikamenti teise rea rühmast.

Teise rea medikamentide kasutamisel, eriti mitme preparaadide üheaegse manustamise korral tuleb haiget hoolikalt uurida. Eri- list tähelepanu tuleb pöörata maksa ja neerude funktsioonile. Juhtudel, kus kasutatakse viomütsiini ja kanamütsiini, tuleb ka kuulmisorgani seisundit jälgida.

Kui kõiki ülalnimetatud faktoreid arvestatakse, võib teise rea preparaatide kasutada paljude kuude vältel ilma ebasobivate kõrvalnähtude tekketa. Sellistel juhtudel võib mitmeid neid medikamente manustada kombineeritult.

О ЛЕЧЕНИИ ЛЕГОЧНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА МЕДИКАМЕНТАМИ ВТОРОГО РЯДА

Е. Пятяля

Резюме

Из туберкулостатических препаратов второго ряда в Финляндии применяются главным образом этионамид, пипразинамид, виомицин, циклосерин, а также в последнее время ди-изоамилоокситиокарбанилид. Канамицин используют редко, а также тиосемикарбазон почти совсем не употребляется. Основной причиной применения препаратов второго ряда является развитие резистентности к препаратам первого ряда, а также возникновение intolerance к медикаментам. Если резистентность возникает только в отношении одного медикамента первого ряда, то берут два других препарата этого же ряда и один из медикаментов группы второго ряда. При возникновении резистентности в отношении двух препаратов первого ряда продолжают применение третьего препарата этого ряда и одновременно двух лекарств второго ряда. Иногда достаточно применения

одного препарата второго ряда, но в этом случае всегда используют ГИНК. Существует общепринятое мнение, что полной резистентности к ГИНК не возникает и что появившаяся резистентность — возвратного типа.

Наибольшие затруднения наблюдаются при возникновении резистентности ко всем трем препаратам первого ряда. В этом случае для лечения следовало бы применять три медикамента из группы второго ряда.

При использовании медикаментов второго ряда, особенно при одновременном применении нескольких препаратов, необходимо тщательное исследование больного. Особое внимание нужно обращать на функцию печени и почек. В случаях, когда применяются виомицин и канамицин, необходимо также следить за состоянием слухового органа.

При учете всех вышеназванных факторов, в течение многих месяцев возможно использовать препараты второго ряда без появления нежелательных побочных явлений. В таких случаях многие из этих медикаментов можно применять комбинированно.

ИНСУЛИНОВАЯ ПРОБА КАК ПОКАЗАТЕЛЬ РЕАКТИВНОСТИ ОРГАНИЗМА ПРИ ГОРМОНОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Я. Я. Карусоо

Эстонский институт экспериментальной и клинической медицины
АМН СССР (дир. — проф. П. А. Боговский)

В клинике туберкулеза легких в настоящее время широко применяются антибактериальные средства в сочетании с кортикостероидами, а также кортикотропный гормон гипофиза (АКТГ).

Стероидные гормоны повышают эффективность антибактериальной терапии в первую очередь у больных со свежими инфильтративно-деструктивными формами туберкулеза легких (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7), а при хронических формах туберкулеза и у тяжелобольных являются малоэффективными. Кортикостероиды и АКТГ, оказывая противоаллергическое и противовоспалительное действие, снижают интоксикацию, ускоряют рассасывание инфильтратов и экссудатов и, кроме того, гормональные препараты могут изменять реактивность организма в различных направлениях.

Как известно, кортикостероиды оказывают тормозящее действие на функцию гипофизарно-адреналовой системы (8, 9, 10). С целью уменьшения тормозящего действия на функцию коры надпочечников кортикостероиды рекомендуется употреблять в сочетании с АКТГ, ввиду стимулирующего действия последнего на кору надпочечников (10, 11, 12).

Известно, что кортикостероиды оказывают различное влияние на реактивность организма и что при туберкулезе функция гипофизарно-адреналовой системы часто бывает нарушенной. О влиянии же кортикостероидов на реактивность организма у больных туберкулезом легких в доступной нам литературе более конкретных данных обнаружить не удалось.

Целью настоящей работы является изучение сдвигов реактивности организма у туберкулезных больных при гормонотерапии.

Методика и контингент исследованных

Для суждения о реактивности организма, мы изучали изменения числа эозинофильных лейкоцитов крови после инъекции АКТГ (проба Торна) и инсулина, а также изменения содержания сахара в крови после введения инсулина.

Проба Торна состоит в уменьшении числа эозинофилов периферической крови под влиянием стимуляции функции коры надпочечников адренокортикотропным гормоном.

Инсулиновая проба основана на аналогичном принципе стимуляции коры надпочечников, но только с эндогенным АКТГ, количество которого повышается после инъекции инсулина, вследствие гипогликемии (13, 14, 15, 16). Таким образом, эозинофильная реакция, вызванная инсулином, позволяет судить не только о функциональном состоянии коры надпочечников, но и о состоянии высших нейро-эндокринных центров (17, 18).

Для проведения пробы в 8³⁰—9⁰⁰ час. утра подкожно вводили 15 ЕД инсулина и через 1—2 дня 25 ЕД АКТГ удлинённого действия. Количество эозинофильных лейкоцитов крови считали непосредственно до и через 1, 2, 3 и 4 часа после введения инсулина, и спустя 3 и 4 часа после введения АКТГ в счетной камере Бюркера, при использовании раствора Дунгера.

Инсулиновую пробу (как и пробу Торна) считали нормальной, если количество эозинофилов уменьшалось более чем на 50%, и патологической — ослабленная реакция — при уменьшении количества эозинофилов менее чем на 50%. Увеличение числа эозинофилов расценивалось как парадоксальная реакция.

Содержание сахара в крови определяли методом Хагедорн-Иенсена непосредственно до и через $\frac{1}{2}$, 1, 2 и 3 часа после введения инсулина. Нормальным считали падение сахара крови на 20—40% от исходного уровня. При проведении пробы изучали общую реакцию (самочувствие, потливость, состояние гемодинамики) больного на инсулин. Исследования проводили за 2—3 дня до назначения и через 3—5 дней после окончания гормонотерапии, а при более длительном курсе лечения (около 60 дней) исследования повторяли и в период лечения. У части больных исследование проводили через 1,5—3 месяца после гормонотерапии. Достоверность результатов исследования определена статистически тестом χ^2 .

Настоящая работа осуществлялась в стационаре Таллинского противотуберкулезного диспансера с 1 января 1963 по 1 марта 1964 г. Инсулиновая проба была проведена у 55 больных (41 мужчина и 14 женщин) в возрасте от 19 до 52 лет, со следующими клиническими формами туберкулеза в период вспышки: бронхоаденит — 1, очаговый — 8, инфильтративный — 30, диссеминированный — 13, туберкулез гортани — 1 и эк-

судативный плеврит — 2 больных. 34 больных выделяли возбудителей туберкулеза.

У 40 больных из 55 применяли антибактериальную терапию в сочетании с гормонотерапией (у них проведена и проба Торна), а у 15 больных — только антибактериальные средства.

Курс преднизолона длился у 7 больных до 29 дней, а у 33 больных — 30—60 дней, причем суточные дозы у 16 больных не превышали 10 мг, у 18 — 15 мг, а у 6 — 20 мг. При высоких дозах и длительном лечении дозы постепенно снижались. АКТГ вводили один раз по 25 ЕД в день. 13 больных после курса преднизолона получали 3—10-дневный курс АКТГ, а 27 больных — получали АКТГ 1—2 раза в неделю одновременно с преднизолоном.

Результаты исследования

У изученных нами больных содержание сахара в крови нattoчак колебалось в пределах 80—120 мг%, а абсолютное количество эозинофилов у большей части больных — в пределах 100—400 в 1 мм³ крови. Оба показателя как до, так и после гормонотерапии оставались на одном уровне. В таблице 1 представлены сдвиги количества эозинофилов и содержание сахара в крови в процентах до и после гормонотерапии, а также после курса антибактериальной терапии.

Таблица 1

Сдвиги содержания сахара и количества эозинофильных лейкоцитов крови под действием инсулина

	Сдвиги содержания сахара				Сдвиги числа эозинофилов			
	повы- шение	понижение			уменьшение		без изме- нений	повы- шение ≥20%
		<20%;	20—40%;	>40%	>50%;	49—20%;		
	число больных и (%)				число больных и (%)			
До лечения	1 (2)	12 (22)	22 (40)	20 (36)	24 (44)	17 (31)	8 (14)	6 (11)
После гор- монотерапии	2 (5)	9 (22)	18 (45)	11 (28)	1 (2)	12 (30)	4 (10)	23 (58)
После анти- бактериаль- ного лечения	—	1 (7)	14 (93)	—	13 (86)	—	2 (14)	—

Из таблицы 1 видно, что у больных туберкулезом легких часто изменена чувствительность к инсулину. При длительном течении болезни и наличии выраженной интоксикации наблюдалось более глубокое и затяжное снижение уровня сахара крови (усиленная гипогликемическая реакция), чем у больных

в хорошем состоянии и со свежеевыявленным процессом. У последних падение сахара было меньше и кратковременнее (ослабленная гипогликемическая реакция). У этих больных до или после снижения содержания сахара в крови происходило кратковременное повышение его выше исходного уровня.

В результате успешного антибактериального лечения гипогликемическая реакция у большей части больных нормализовалась ($P < 0,01$).

Из таблицы 1 следует также, что после гормонотерапии появляется тенденция к ослаблению гипогликемической реакции.

Необходимо отметить, что при этом сдвиги гипогликемических реакций, появляющихся под действием гормонотерапии, двояки: а) ослабление гипогликемической реакции — наблюдалось у 17 больных (42%); б) усиление гликемической реакции — у 14 больных (35%) и в) без изменений — у 9 (23%). Двойные сдвиги отмечались и в общих реакциях организма. До лечения общие реакции слабой и средней тяжести были зарегистрированы у 30% больных. Под влиянием гормонотерапии, в связи с изменением гипогликемической реакции, общая реакция организма ослабевала или усиливалась; у 3 больных появилась сильная общая реакция.

До лечения нормальная реакция эозинофилов отмечалась у 24 больных (44%), ослабленная или парадоксальная реакция — у 31 (56%). Проба Торна в группе больных с применением гормонотерапии оказалась положительной у 30 (75%) и отрицательной — у 10 (25%) больных. Недостаточная реакция эозинофилов как на инсулин, так и на АКТГ чаще встречалась при длительном течении болезни и у больных с выраженной интоксикацией. Ослабление реакции эозинофилов на инсулин отмечалось и у больных, проба Торна у которых оказалась положительной. Следовательно, инсулиновая проба является более чувствительным тестом, чем проба Торна.

В результате успешного антибактериального лечения эозинофильная реакция на инсулин у большей части больных нормализовалась ($P < 0,01$).

Под влиянием гормонотерапии значительно уменьшалось число нормальных и нарастало число парадоксальных реакций на инсулин: ослабленные и парадоксальные реакции отмечались у 98% больных ($P < 0,01$). После курса гормонов отрицательные пробы Торна обнаружены у 50% больных. Следовательно, тормозящее действие кортикостероидов более резко выражено в эозинофильной пробе с инсулином, чем в пробе Торна (рис. 1). Обращает на себя внимание и то, что у больных, получавших АКТГ в конце курса лечения преднизолоном, проба Торна становилась отрицательной чаще, чем у больных, получавших АКТГ в течение всего курса лечения преднизолоном.

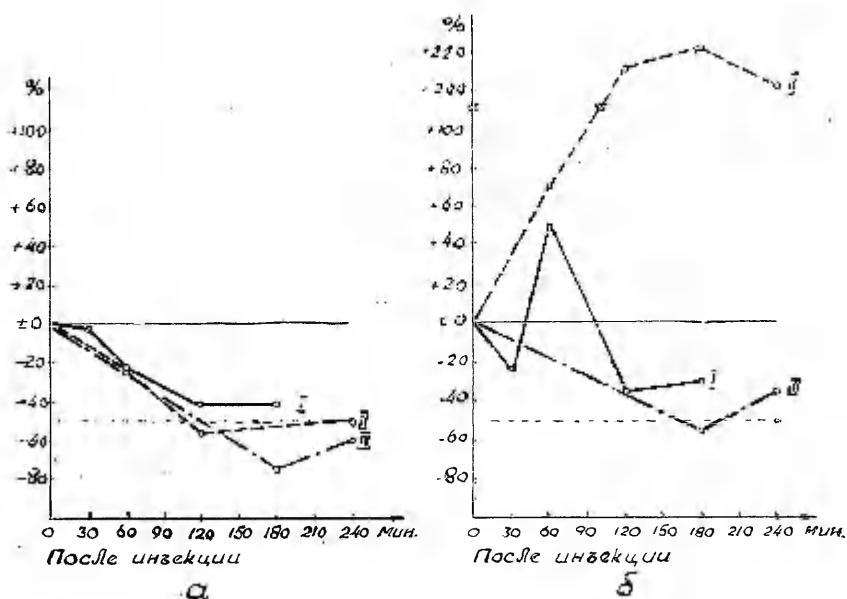


Рис. 1. Инсулиновая проба и тест Торна у больного П. П. до (а) и после (б) гормонотерапии.

I — изменение содержания сахара крови под действием инсулина;
 II — изменение числа эозинофилов крови под действием инсулина;
 III — изменение числа эозинофилов крови под действием АКТГ (проба Торна).

Изменения выражены в процентах от исходного.

Появление ослабленных и парадоксальных реакций на инсулин не связывается с различными комбинациями преднизолонa и АКТГ. Прямой связи между сдвигами сахара в крови и числом эозинофилов определить не удалось.

Длительность курса гормонотерапии, в течение которого нормальная реакция эозинофилов к инсулину сменилась заторможенной, весьма различна. У одних больных парадоксальная реакция отмечалась уже после 14-дневного лечения гормонами, у других же ослабление реакции наблюдалось только через 60 дней. Эозинофильная реакция к инсулину у 6 из 10 больных оказалась заторможенной через 2—3 месяца после окончания гормонотерапии.

Гормонотерапия дала лучшие результаты при свежих экссудативных формах туберкулеза. В первую очередь исчезли явления интоксикации, отмечалось рассасывание инфильтратов, нередко исчезали каверны. При продолжительном туберкулезном процессе с склонностью к фиброзу гормонотерапия была несколько менее эффективна. У этих больных наблюдались и по-

бочные явления действия гормонов: у 2 больных — явления болезни Иценко-Кушинга.

Результаты лечения у больных со слабовыраженными сдвигами гипогликемической и эозинопенической реакций были несколько лучше.

Обсуждение

При туберкулезе легких чувствительность к инсулину часто изменяется. При длительном болезненном процессе гипогликемия нередко глубокая и затяжная, а при свежих процессах часто встречается ослабление гипогликемической реакции и, кроме того, появляется кратковременное повышение сахара в крови. Повышение чувствительности к инсулину, возможно, связано с ослаблением противорегуляторных функций, а понижение чувствительности — с повышением активности последних. Гипофизарно-адреналовая система является важным звеном противорегуляторных механизмов (19, 20).

Наиболее часто наблюдаемые недостаточные реакции эозинофилов на введение инсулина, по сравнению с введением АКТГ, можно объяснить более ранним и частым торможением функции гипофиза, чем коры надпочечников.

Сдвиги реактивности организма туберкулезных больных под влиянием гормонов часто углубляются. Двойные сдвиги гипогликемии под влиянием гормонов у разных больных можно объяснить свойством кортикостероидов уменьшать чувствительность организма к инсулину у одних, и повышать, вследствие торможения функции передней доли гипофиза — у других (20). Нарушение функций гипоталамуса также может изменить чувствительность в двух направлениях (21).

Влияние гормонов особенно выражено в реакции эозинофильных лейкоцитов крови. После гормонотерапии проба Торна была отрицательной у 50% больных, ослабленная или парадоксальная реакция эозинофилов к инсулину — у 98% больных. Более частое появление последней можно объяснить тормозящим действием преднизолона на переднюю долю гипофиза, причем это действие на кору надпочечников уменьшается с параллельным назначением АКТГ.

Заторможенная реакция эозинофилов у больных со свежими эксудативными процессами проявлялась чаще после длительного применения гормонов, а у больных с затихшими фиброзными процессами — уже после кратковременного курса гормонотерапии. Можно предполагать, что более слабое тормозящее действие гормонов при свежих эксудативных воспалениях зависит от повышения потребности периферической ткани в гормонах. Как известно, тормозящее действие гормонов в условиях «напряжения» ослабляется (22).

На основании данных настоящей работы можно считать целесообразным лечение гормонами при свежем инфильтративно-экссудативном процессе. При этой форме туберкулеза результаты лечения наиболее благополучные и побочное влияние гормонов на реактивность организма больного умереннее.

Выводы

1. При туберкулезе легких чувствительность к инсулину часто изменена, отмечается усиление или ослабление гипогликемической реакции. Эозинофильная реакция нередко или ослабленная, или парадоксальная.

2. Под влиянием гормонотерапии сдвиги реактивности организма еще более углубляются. Гипогликемическая реакция может или усиливаться или уменьшаться. Со стороны эозинофильной реакции в большинстве случаев отмечается торможение с появлением парадоксальной реакции.

3. Эозинофильная проба с инсулином как чувствительный показатель является особенно ценной для определения реактивности организма при гормонотерапии туберкулеза легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шмелев, Н. А. — Сов. медицина, 1954, 6, 34—44.
2. Матюшина, З. В. — Применение адренокортикотропного гормона (АКТГ) при туберкулезе. Канд. дисс. Москва, 1959.
3. Цигельник, А. Я., Волкова К. И. — Пробл. туб., 1963, 3, 16—21.
4. Финн, Е. Р. — Пробл. туб., 1963, I, 38—42.
5. Baldamus, U., Ewert, E. G. — Dtsche med. Wochenschr., 1959, 84, 36, 1625—1632.
6. Bergsmann, O., Karlhuber, F. — Wiener med. Wochenschr., 1956, 2526, 554—557.
7. Voigt, H., Rüttnick, H. — Z. ärztl. Fortbildung, 1960, 54, 10, 610—614.
8. Hohlweg, W., Laselut, U. — Acta endocrinologica, 1959, 32, 437—477.
9. Langecker, H., Lurie, R. — Acta endocrinologica, 1957, 25, 54—58.
10. Кюхел, О. — Клинич. медицина, 1963, 3, 11—16.
11. Либенсон, В. С. — Влияние АКТГ и кортизона на организм больного туберкулезом. Автореф. канд. дисс. Москва, 1961.
12. Hartenbach, W. — Münchener med. Wochenschr., 1958, 30, 1099—1103.
13. Knick, B. — Endokrine- und Stoffwechsel-Korrelationen des Insulin Effekts in ihrer klinischen und pathophysiologischen Bedeutung. Halle, 1955.
14. Lissák, K., Endrőczy, E. — Die neuroendokrine Steuerung der Adaptationstätigkeit. Budapest, 1960.
15. Vogt, M. — Journ. Physiol., 1947, 106, 394. Цит. по Lissák, K., Endrőczy, E. (14).

16. Arner, B., Hedner, P., Karlefors, F. — *Acta endocrinologica*, 1962, 40, 3, 421—429.
17. Kõrge, K. — *Organismi reaktiivsuse ja desensibiliseeriva ravi probleem*. Tallinn, 1963.
18. Гинчерман, Е. З. — *Пробл. эндокрин. и гормонотерапии*, 1963, 4, 60—65.
19. Юлес, М. и Холло, И. — *Диагностика и патофизиологические основы невроэндокринных заболеваний*. Будапешт, 1963.
20. Генес, С. Г. — *Успехи современной биологии*, 1959, 2, 218—232.
21. Кахана, М. С. — *Патофизиология гипоталамуса*. Кишинев, 1961.
22. Näätänen, E. K., Anttila, V. T. — *Ann. Acad. Sci. fenn. A*, 1955, 5.

INSULIINIPROOV KUI KOPSUTUBERKULOOSIHAIGE ORGANISMI REAKTIIVSUSE NÄITAJA HORMOONRAVI KORRAL

J. Karusoo

Resümee

Prednisolooni- ja AKTH-ravi toimet organismi reaktiivsusse uuriti insuliini 15 Ü subkutaanses süstimises põhjustatud hüpo-glükeemia ja vere eosinofiilsete leukotsüütide arvu muutuste ning Thorni testi abil 40 kopsutuberkuloosihagel. Organismi reaktiivsuse muutusi insuliini suhtes ainult antibakteriaalse ravi vältel uuriti 15 hagel.

Kopsutuberkuloosi korral on organismi tundlikkus insuliini suhtes sageli muutunud: täheldati nii nõrgenenud kui ka tugevnenud hüpo-glükeemilisi reaktsioone. Antibakteriaalse ravi vältel hüpo-glükeemiline reaktsioon enamikul juhtudel normaliseerus. Hormoonravi vältel ilmnesis kahesugused muutused: veresuhkru langus insuliini toimet vähenes või süvenes.

Eosinopeeniline reaktsioon osutus kopsutuberkuloosi korral tundlikumaks näitajaks kui Thorni test: eosinopeenilise reaktsiooni pidurdust täheldati sagedamini kui negatiivset Thorni testi. Antibakteriaalse ravi vältel eosinopeeniline reaktsioon enamikul juhtudel normaliseerus. Hormoonravi toimet sages negatiivsete Thorni testide ja eosinofiilide pidurdatud reageerimiste arv insuliinile. Hormoonravi pidurdab eosinopeenilist reaktsiooni insuliinile tugevamini kui Thorni teksti.

Hormoonravi kasutamine osutus kõige otstarbekamaks värs-kete, infiltratiiv-destruktiivsete kopsutuberkuloosivormide korral, mil ravi tulemused olid kõige soodsamad ja hormoonide kõrval-toime organismi reaktiivsusse mõõdukas. Pikema kestusega fib-roosile kalduva kopsutuberkuloosi korral olid hormoonravi tule-mused vähem soodsad ja hormoonide kõrvaltoime organismi reak-tiivsusse selgesti väljendunud.

INSULIN TEST AS AN INDICATOR OF ORGANISM REACTIVITY IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS UNDER HORMONE THERAPY

J. Karusoo

Summary

The effects of prednisolon and ACTH treatment on organism reactivity were studied in 40 patients with pulmonary tuberculosis. The study was carried out by investigating the changes in hypoglycemia and eosinophil leukocyte count in the blood, following subcutaneous injections of 15 units of insulin. The Thorn test proved a valuable supplement to the dynamic study. The changes in reactivity to insulin were examined in 15 patients during antibacterial treatment.

In pulmonary tuberculosis we can often encounter changes in the sensitivity of an organism to insulin. Thus, both hypoglycemic and hyperglycemic reactions were observed.

In most cases the hypoglycemic reaction turned to normal during antibacterial treatment.

Under the action of hormone therapy two-way changes were noted: the fall in blood sugar concentration either decreased or increased.

The eosinopenic reaction proved a more sensitive indicator than the Thorn test in pulmonary tuberculosis: an inhibition of the eosinopenic reaction was noted more frequently than a negative Thorn test.

Under antibacterial treatment the eosinopenic reaction turned to normal in most cases.

Under hormone therapy the number of negative Thorn tests as well as the inhibitory reactions to insulin increased. Hormone therapy has a greater inhibitory effect on the eosinopenic reaction than the Thorn test.

The use of hormone therapy appeared to be most expedient in recently formed infiltrative-destructive processes of pulmonary tuberculosis where the results of treatment were most favourable and the side effect of the hormones on the organism reactivity was moderate. In the case of pulmonary tuberculosis of longer duration which revealed a tendency to fibrosis the results of hormone therapy were less favourable and the side effect of the hormones on the organism reactivity clearly expressed.

ИЗМЕНЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ ПРОХОДИМОСТИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АЭРОЗОЛЯМИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Р. Ю. Талимаа

Научно-исследовательский институт туберкулеза Лит. ССР
(дир. — канд. мед. наук Ю. Л. ГАМПЕРИС)

Лечебный эффект при аэрозольтерапии туберкулеза легких в значительной степени зависит от бронхиальной проходимости. Нарушение последней может отразиться на проникновении аэрозолей к очагу поражения. Однако специфическое поражение слизистой оболочки бронхов не является единственной причиной нарушений бронхиальной проходимости. Определенную роль здесь играет и спастическое состояние бронхиального дерева и ряд неспецифических изменений, что отмечают и В. А. Равич-Шербо (1), Н. М. Кулик (2), Б. М. Зарницкая (3) и др.

В литературе имеются сообщения о положительном действии аэрозольтерапии на туберкулез легких (2, 4, 5, 6 и др.), однако вопрос об изменениях бронхиальной проходимости и, следовательно, о рациональной терапии остается мало изученным.

Под нашим наблюдением находились 46 больных (мужчин) с различными формами легочного туберкулеза, у которых наблюдалась недостаточная эффективность антибактериального лечения.

С целью повышения эффективности лечения противотуберкулезные препараты (фтивазид, салюзид и стрептомицин, как правило, в комбинации с эфедрином) вводились дополнительно в виде аэрозолей.

Ингаляции проводились 1 раз в день в течение 12—15 минут при расходе 3—3,5 мл раствора. Использовался отечественный ингалятор АИ-1. Антибактериальные препараты растворяли в 1%-ом растворе новокаина. Стрептомицин распылялся в дозе 0,25 г, салюзид в 5%-ом растворе — по 2 мл, эфедрин — 0,025 г.

8 больных пользовались ингаляциями без бронхолитических средств.

Курс лечения продолжался от 2 недель до 1—2 месяцев.

Степень изменений бронхиальной проходимости, а, следовательно, и глубину проникновения ингалируемых веществ измеряли путем определения жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и вычисления односекундного объема выдоха (ООВ) при форсированном выдохе (проба Тифно) до и после ингаляции. Из 3—5 попыток ЖЕЛ и ООВ учитывали лишь те, которые дали наивысшие показатели. Сужение воздухоносных путей — бронхостеноз функционального или анатомического характера — влечет за собой уменьшение ООВ. Нижней границей нормы ООВ мы считали величину, составляющую не менее 70% фактической ЖЕЛ. Для выяснения динамики изменений пользовались абсолютными величинами ЖЕЛ и ООВ. Указанная методика получила положительный отзыв в литературе (7, 8, 9, 10).

Спирографические измерения проводились на обычном водяном спирометре, снабженном регистрирующей системой, модифицированной нами (11).

Изучение показателей функции внешнего дыхания у 24 больных выявило изменения, позволяющие говорить о бронхиальной обструкции. Как известно, характерным для таких больных является не снижение ЖЕЛ, а снижение скорости воздушного потока при форсированном дыхании, особенно при выдохе. У 14 больных с обструктивным синдромом одновременно наблюдалось также значительное снижение функционирующей дыхательной поверхности; ЖЕЛ у этих больных была ниже нормы.

У остальных 22 больных как ЖЕЛ, так и ООВ находились в пределах нормы, что свидетельствовало о нормальном пассаже воздуха.

Однако следует отметить, что всех больных беспокоил более или менее выраженный кашель, часто со слизисто-гнойной мокротой. Указанное дало нам достаточное основание для проведения испытания действия аэрозолей и на этих больных.

Среди больных с нормальными величинами ЖЕЛ и ООВ до аэрозольтерапии после первых 1—3 ингаляций изменения бронхиальной проходимости встречались редко. Только у 2 больных из 18 наблюдалось небольшое увеличение этих показателей. Через 10—14 дней у 3 больных из 22 ООВ повысился, у 1 — остался повышенным, у 2 — снизился. У остальных больных изменений не наблюдалось. Снижение ООВ не выходило из пределов нормы. Одновременно у 2 больных ЖЕЛ стала превышать исходную. Снижения ЖЕЛ зарегистрировано не было.

В более поздние сроки лечения аэрозолями отмечалась аналогичная тенденция.

У 10 больных проводилось повторное исследование через 7—14 дней после окончания аэрозольтерапии. Дальнейшего повышения показателей не отмечено. Однако у 2 больных из 5

с наступившим повышением легочной функции в процессе лечения наблюдалось снижение ее до нормы (табл. 1).

Таблица 1

Величина ООВ и ЖЕЛ до и после аэрозольтерапии

Группы больных	Число больных	До лечения								После лечения	
		ООВ				ЖЕЛ				ООВ	ЖЕЛ
		% к факт. ЖЕЛ		абсол. (Л)		% к должн.		абсол. (Л)		Прирост (мл)	
		т	край-ние	т	край-ние	т	край-ние	т	край-ние	т	
		т	край-ние	т	край-ние	т	край-ние	т	край-ние	т	
I	22	83	73—93	3,475	2,4—4,25	104	87—118	4,2	3,0—5,3	53	26
II	24	55	37—69	1,855	1,4—2,9	92	63—122	3,4	2,2—4,7	127	84

Примечание: I — больные с нормальным ООВ.

II — больные со сниженным ООВ.

т — среднее арифметическое.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что при лечении аэрозолями положительные функциональные изменения в пределах трахеобронхиального дерева наступают через различные сроки, иногда лишь через 2—3 недели после лечения. Повидимому, указанное связано со сроками оздоровления дыхательных путей. Об этом свидетельствует также уменьшение или прекращение выделения мокроты у таких больных.

Другую группу составляли больные (24 чел.), у которых спирометрические показатели выявили более или менее выраженное нарушение вентиляционной функции.

Первое обследование после 1—3 ингаляций дало увеличение ООВ у 9 и увеличение ЖЕЛ у 7 больных. При этом похожая тенденция отмечалась у 2 больных из 4, которые не получали эфедрина или других бронхолитических средств. Один больной получал аэрозоли стрептомицина и пенициллина. Улучшение показателей бронхиальной проходимости наступило уже после первой ингаляции. У другого больного такие же сдвиги наступили после ингаляции салюзиды.

Повторное обследование через 10—14 дней выявило увеличение ООВ у 3 больных. В 4 случаях первоначальное улучшение бронхиальной проходимости перестало определяться.

После 1—2 месяцев лечения улучшение бронхиальной проходимости наблюдалось у 4 больных, у 3 из них произошла дальнейшая положительная динамика. У 1 больного уменьшился ООВ.

У 9 больных было проведено повторное исследование через 2—4 недели после окончания лечения аэрозолями. У 2 из них достигнутое улучшение бронхиальной проходимости было нестойким и ООВ проявила тенденцию к снижению.

Как видно из приведенных данных, при наличии обструктивного типа поражения, наступившие функциональные сдвиги мало отличались от наблюдавшихся у остальной группы больных. Однако еще труднее было предсказать эффективность лечения, так как у части больных первые заметные положительные сдвиги отмечались только к концу лечения, то есть через 1—2 месяца, что заставляет индивидуализировать сроки лечения аэрозолями. В течение всего периода лечения аэрозолями уменьшение сопротивления дыханию, измеряемое при помощи ООВ, наблюдалось у 13 больных из 24. Средний прирост ООВ составлял 127 мл, прирост ЖЕЛ — 84 мл. Положительные изменения несколько чаще отмечались у больных с нормальной ЖЕЛ. Это можно было объяснить наличием менее выраженных анатомических изменений у этих больных, что определило большую обратимость патологического процесса.

У 7 больных из 22 с бронхиальной проходимостью в пределах нормы наблюдалось также более или менее продолжительное улучшение ее.

У меньшей части больных нами отмечено снижение бронхиальной проходимости не ниже исходной после предшествующего улучшения ее. Такие сдвиги происходили чаще всего после 10—14 дней лечения, а также иногда и после окончания его. Механизм этих изменений неоднороден. В части случаев наблюдается исчезновение эффекта бронхолитиков (в частности эфедрина), вследствие того, что организм привыкает к ним (2). Ухудшение же бронхиальной проходимости после окончания аэрозольтерапии можно было объяснить нестойкостью достигнутых функциональных результатов.

Выявлена также неодинаковость ценности примененных нами для выявления нарушения бронхиальной проходимости функциональных проб. На первое место по чувствительности следует поставить определение ООВ. Хотя по частоте изменений ЖЕЛ уступает ООВ, увеличение ЖЕЛ после лечения аэрозолями все же свидетельствует об увеличении функционирующей дыхательной поверхности. Некоторые авторы (12 и др.) объясняют это явление рассасыванием воспалительных изменений в легких. Такой механизм, конечно, существует, но для этого требуется не столь короткий срок. Изменения же ЖЕЛ, которые мы нередко наблюдали уже после нескольких ингаляций (иногда уже после первого же сеанса, то есть через час), могут быть связаны только с уменьшением функционального остаточного объема. Другими словами, в связи с лучшей дренажной функцией бронхов стало возможным совершать более полный выдох.

На уменьшение остаточного объема при аэрозольтерапии обструктивного типа вентиляционной недостаточности указывают также Lovejoy и Moggow (10), П. Каназирски и сотр. (13).

Определенный интерес представляет сопоставление результатов инструментального исследования легких (ООВ, ЖЕЛ) с динамикой наиболее характерных клинических симптомов при нарушении проходимости бронхов, как, например, кашель. Параллелизма между улучшением легочной функции и затиханием кашля не наблюдалось. Причем последнее отмечалось гораздо чаще. Б. М. Зарницкой (5) при уменьшении кашля и одышки также не всегда наблюдалось улучшение спирографического показателя.

Чем же это объясняется? Нельзя забывать, что кашель встречается при многих патологических процессах в легких. Характерным является то обстоятельство, что у курильщиков, которые часто страдают хроническим бронхитом крупных бронхов (=бронхит курильщика!) и кашлем, ООВ не бывает снижен, по сравнению со здоровыми, некурящими (14) лицами. Кроме того, нельзя забывать, что 1%-ый раствор новокаина в составе аэрозолей также обладает способностью подавлять кашель (3, 15).

Таким образом выясняется, что симптом кашля является недостаточно точным для суждения о наличии или отсутствии нарушения проходимости бронхов, в частности при решении вопроса о достижении желаемого клинического эффекта. В этом отношении следует предпочитать измерение ЖЕЛ и особенно ООВ. Величина последнего, отражая совокупность сопротивления дыхательных путей воздушному потоку, зависит в первую очередь как раз от величины просвета дыхательных путей. В этом и его ценность при проведении аэрозольтерапии обструктивных поражений легких.

Выводы

1. Бронхиальная обструкция является основным показателем для аэрозольтерапии у больных туберкулезом легких.
2. Подтверждается ценность определения жизненной емкости и особенно однократного объема выдоха для установления степени проходимости бронхов.
3. Под влиянием лечения аэрозолями в различные сроки наступают изменения спирографических величин, свидетельствующие об улучшении проходимости бронхов.
4. Улучшение проходимости бронхов наблюдалось в ряде случаев также при применении одних противотуберкулезных препаратов (без бронхолитических средств) в короткие сроки.
5. Наблюдается диссоциация между результатами инструментального исследования и клиническими симптомами бронхоспазма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Равич-Щербо, В. А. — Туберкулез легких у взрослых. Москва, 1953.
2. Кулик, Н. М. — Пробл. туб., 1962, 7, 87—92.
3. Зарницкая, Б. М. — Методические указания по применению аэрозольтерапии при туберкулезе легких. Ленинград, 1962.
4. Винников, П. Л. — Казанск. мед. журн., 1960, 1, 16—21.
5. Зарницкая, Б. М. — Пробл. туб., 1958, 7, 70—75.
6. Шапиро, Л. Р. — Материалы I Всесоюзного симпозиума по применению аэрозолей в медицине. Москва, 1953, 25—28.
7. Böhlau, V., Böhlau, E. — Die Inhalationsbehandlung mit Aerosolen. Leipzig, 1958.
8. Kujawska, A., Kossmann, St., Zieleznik, B. — Pol. Tyg. Lek., 1962, 17, 1782—1785.
9. Шнейдер, М. С. — Терап. архив, 1962, 34, 5, 10—17.
10. Lovejoy, F., Morrow, P. E. — Anesthesiology, 1962, 23, 4, 460—472.
11. Talimaa, R. — Sveikatos apsauga, 1964, 3, 39—43.
12. Федьшин, П. С. — Врач. дело, 1959, 2, 139—142.
13. Каназирски, П., Цанев, Б., Бачваров, Л. — Пробл. туб., 1963, 4, 77—81.
14. Shapiro, W., Patterson, J. L. — Amer. Rev. Resp. Dis., 1962, 85, 191—199.
15. Martini, H. — Therapiewoche, 1955/56, 6, 434—439.

BRONHIAALSE LÄBITAVUSE MUUTUSTEST KOPSUTUBERKULOOSIHAIGETEL AEROSOOLRAVI TOIMEL

R. Talimaa

Resümee

46 kopsutuberkuloosihaigel teostati inhalatsioonravi tuberkuloosivastaste preparaatide ja bronholüütikutega. Ravitulemuste hindamiseks määrati maksimaalset sekundiekspiratsiooni ja kopsude elulist mahtu. 24 haigel oli sedastatav obstruktiivne hingamisteede kahjustus enne ravi algust.

Edaspidi võidi täheldada õhu passaaži paranemist 20 haigel erineva ravikuuri järel. Üksikutel juhtudel oli bronhiaalse läbitavuse paranemine märgatav juba pärast esimest inhalatsiooniseansi, osal juhtudel alles pärast 1—2 kuud kestnud igapäevase ravi järel. Positiivseid funktsionaalseid nihkeid ei saa omistada ainuüksi bronholüütikute kasutamisele, kuna üksikutel juhtudel andsid sama tulemuse ka ainult antibakteriaalsed ravimid inhaleerituna.

Kliinilised uurimismeetodid inhalatsioonravi efektiivsuse määramiseks osutusid vähem täpseteks kui maksimaalne sekundiekspiratsioon ja kopsude eluline maht.

DIE BESTIMMUNG DES EXPIRATORISCHEN STRÖMUNGSWIDERSTANDES BEI LUNGENTUBERKULOSE IM ZUSAMMENHANG MIT AEROSOLTHERAPIE

R. Talimaa

Zusammenfassung

Es wurde bei 46 Lungentuberkulosekranken Inhalationsbehandlung mit antituberkulösen und broncholytischen Mitteln durchgeführt. Als Kriterium der verbesserten Lungenfunktion wurden die maximale Sekundenexpiration und die Vitalkapazität bestimmt. An 24 Kranken wurden obstruktive Veränderungen der Luftwege vor der Behandlung festgestellt.

Als Resultat der kombinierten Therapie wurde eine Verbesserung der Lungenventilation an 20 Kranken beschrieben. Manchmal konnte man solche Veränderungen schon nach der ersten Anwendung registrieren, in einigen Fällen erst nach ein-bis zweimonatiger Behandlung. Günstige Veränderungen sollen nicht nur mit dem Gebrauch von Broncholytica in Zusammenhang gebracht werden, da in einzelnen Fällen derartige Resultate auch ohne solche Mittel, d. h. nur mit der Hilfe der antituberkulösen Mittel beschrieben wurden.

Bei der Beurteilung der Behandlungsergebnisse erwiesen sich sowohl die maximale Sekundenexpiration wie auch die Vitalkapazität als empfindlicher, im Vergleich zu der klinischen Untersuchung.

Рис. 1. Прямая рентгенограмма. В прикорневой зоне правого легкого кругловое затемнение средней интенсивности.

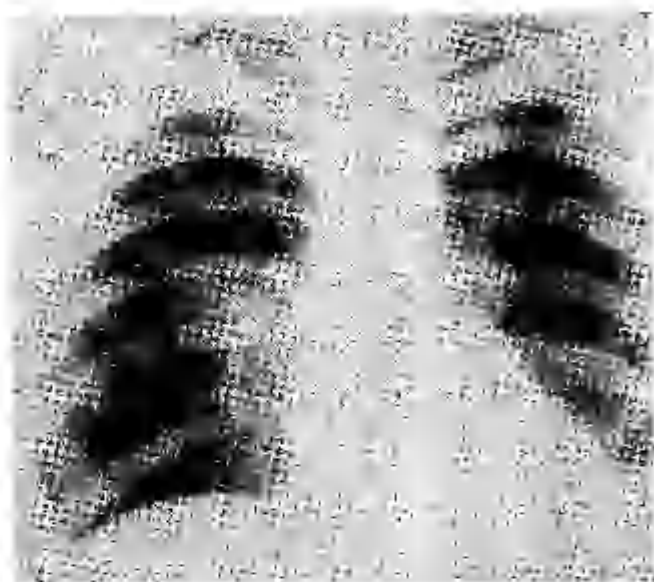


Рис. 2. Прямая рентгенограмма. Влево, на уровне II-III ребер продолговатое гомогенное затемнение с волнистым контуром.





Рис. 3. Боковая проекция.
Затемнение в верхней доле левого легкого.



Рис. 4. Прямая рентгенограмма. Кругловая тень в верхнем поле правого легкого.

О ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ КРУГЛОВЫХ ОЧАГОВ ЛЕГКИХ

А. М. Рулли, Х. Ю. Раага

Кафедра общей хирургии (зав. — доц. А. М. Рулли) медицинского факультета Тартуского государственного университета и Тартуская республиканская клиническая больница (гл. врач — М. О. Бостон)

В настоящее время одной из наиболее актуальных проблем торакальной хирургии является раннее открытие рака легких, так как лечение его может быть успешным только в том случае, если операция происходит заранее. Если рак легких начинает тревожить больного, то часто опухоль находится уже в стадии иноперабельности. Необходимо, чтобы опухоль была открыта до появления первых симптомов.

При профилактическом просвечивании грудной клетки часто обнаруживают кругловые или овальные гомогенные затемнения, которые у больных никаких жалоб не вызывают и о существовании которых больные не знают. Такие кругловые очаги, не вызывающие жалоб, локализуются в большинстве случаев в периферических частях легких, но встречаются они также непосредственно при корне легких. Такие же затемнения обнаруживаются у больных, которые обращаются к врачу с неопределенной болью в груди или же с другими жалобами. Диаметр этих кругловых очагов обычно небольшой, но встречаются также очаги с диаметром 5 см и больше.

Долгое время в хирургии существовало мнение, основанное на данных вскрытий, что такие кругловые очаги представляют собой или доброкачественные инфильтраты, или злокачественные метастазы опухоли легких; однако, в связи с развитием торакальной хирургии выяснилось, что этот вопрос более сложный.

Обнаруженные при исследовании больных кругловые тени могут быть очень разнообразны и иметь различное происхождение. Они могут возникать в результате как хронических, так и острых болезней. Так, Hirsch (1) отмечает, что обнаруженные на рентгенограмме кругловые очаги могут быть туберкуломы, метастазы злокачественных опухолей, эхинококки, актиноми-

козы, периферические раки легких, лимфогранулематозы, доброкачественные опухоли, кисты легких, абсцессы или силикозные кругловые очаги. Кроме того, кругловые затемнения могут быть вызваны и рядом острых болезней, клиническая картина которых отличается от рака легких, и поэтому, с точки зрения дифференциальной диагностики, они являются менее важными.

Патогистологические исследования кругловых очагов, удаленных при резекции легких, показали, что значительное количество их составляют первичные карциномы легких. Davis, Readbody и Katz (2) исследовали более 1000 кругловых очагов и определили, что злокачественные опухоли составляют 36,7% случаев. По данным Steinbrück (3), это число достигает 47%. То, что карцинома легких часто имеет шарообразный вид, утверждают все авторы, описавшие развитие и клиническую картину карциномы (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12).

По рентгенологической картине очень похожа на кругловые очаги карциномы туберкулома легких, которая также как и карцинома легких подлежит оперативному удалению (13, 14, 15).

Клиническую картину, похожую на рак легких, дают также доброкачественные опухоли, выступающие кругловыми очагами: аденомы (12), хрящевые опухоли (16, 17, 18, 19, 20, 21, 22), ретикулоцитомы (23), бластоцитомы (24, 25), лимфобласты (26), а также фибромы (27).

Несколько легче выявить разницу между кругловыми очагами рака легких и гнойными воспалительными процессами (28), хотя и здесь на ранней стадии воспаления могут наблюдаться трудности в дифференциальной диагностике.

Нельзя не отметить также кругловых очагов, вызванных метастазами опухоли, на удаление которых в последнее время начинают обращать значительно больше внимания (29, 30).

В Тартуской республиканской клинической больнице за последние годы по поводу кругловых очагов легких сделана 21 резекция легких. В 6 случаях удаленный кругловой очаг оказался туберкуломой, в 1 случае — хроническим воспалительным процессом и в 14 случаях — опухолью. Среди опухолей отметили 10 первичных раков легких, 2 саркомы, 1 хрящевую опухоль и 1 фиброму.

У 7 больных при профилактическом просвечивании был найден кругловой очаг; у 5 из них оказался рак легких, у 1 — кондрома и у 1 — фиброма, при патологическом исследовании которой обнаружили злокачественные признаки. У этих больных никаких жалоб не было, они чувствовали себя совсем здоровыми, несмотря на то, что диаметр круглого очага при фиброме достигал 7×10 см. Всех больных, у которых при профилактическом рентгенологическом исследовании обнаружили кругловой очаг, немедленно направили в отделение торакальной хирургии

для более точного исследования, и во всех случаях оказалась возможной заблаговременная резекция.

Больных с кругловыми очагами рака легких, при наличии жалоб, лечили консервативно в течение короткого или более длительного времени. 4 из этих больных находились на лечении в туберкулезных лечебных заведениях, где очаги рассматривали как туберкуломы, но одновременно учитывали и возможность опухолей. Когда выяснилось, что очаг консервативному лечению не поддается, больного направляли на оперативное лечение. Даже в таких случаях имела еще возможность удалить опухоль довольно радикально.

Наиболее интересным случаем среди больных этой группы является 45-летняя больная (история болезни № 523/1959 г.), на рентгенограмме которой в прикорневой зоне правого легкого обнаружили кругловое затемнение средней интенсивности. Медиальная контура его не различима от корня. В правой верхушке легкого — индуративные очаги туберкулеза (рис. 1). Наличие одновременно как туберкулеза, так и кругловых очагов привело к тому, что больную направили на лечение в туберкулезное лечебное заведение. Кругловой очаг консервативному лечению не поддавался и было решено его удалить. Патогистологический диагноз: *Carcinoma solidum, partim cylindrocellulare*. В настоящее время больная здорова.

У 1 больной заболевание началось с высокой температуры (история болезни № 216/1961 г.). Диагноз: сезонный катарр. После лечения антибиотиками больная выздоровела, но через месяц была снова отмечена высокая температура. При рентгенологическом исследовании в верхней доле левого легкого обнаружили кругловую тень диаметром около 2,5—3 см. Лечение антибиотиками результатов не дало и больная была направлена на оперативное лечение. При резекции выяснилось, что мы имели дело с карциномой, исходившей из корня. Через полтора года был обнаружен рецидив.

Двух больных до открытия круглого очага некоторое время лечили с диагнозом бронхита. Интерес представляет 52-летний больной (история болезни № 2842/1960 г.) с жалобами на незначительные боли в груди, появившиеся месяц назад. Лечение не дало результатов. При рентгенологическом исследовании в верхнем поле легкого было обнаружено кругловое затемнение, и больного направили на лечение с диагнозом метастаза опухоли. Рентгенологическая картина при прибытии больного: влево на уровне II—III ребер продолговатое гомогенное затемнение с волнистым контуром, диаметр около 2 см (рис. 2). На боковой проекции затемнение локализуется в передний сегмент верхней доли (рис. 3). Никаких других опухолеобразований у больного не было зарегистрировано и его оперировали с диагнозом первичной карциномы легких. Патогистологическим исследова-

нием установлено: гипернефрома. Послеоперационное течение болезни проходило без осложнений. Через полтора месяца больной был вызван вновь, провели всестороннее исследование пневморетроперитонеумом, а также люмботомию в левой половине, где можно было подозревать наличие опухоли, однако, на операции патологических изменений не обнаружили. В настоящее время, то есть через 3 года после резекции легкого, больной здоров.

Из 6 случаев, когда кругловой очаг оказался казеомой, только в 2 случаях можно было до резекции легкого с уверенностью сказать, что эта была казеома. В обоих случаях мы имели дело с началом распада казеомы, причем время от времени отмечали также незначительный уровень жидкости. Сравнительно типичная картина зарегистрирована у 22-летней больной (история болезни № 2219/1962 г.), у которой в правом подключичном регионе наблюдалась хорошо очерченная кругловая тень, середина которой оказалась несколько светлее (рис. 4).

Из изложенного выше вытекает, что, несмотря на основательное клиническое и рентгенологическое исследование больных, при наличии кругловых очагов в легких, диагноз часто выясняется лишь после операции. Поэтому такие случаи следует рассматривать как злокачественные опухоли, подлежащие удалению, а больных как можно раньше направлять на исследование и лечение в отделение торакальной хирургии. Если подготовка больных к операции и уход за ними после операции осуществлены на современном уровне, то удаление этих очагов не опасно и результаты операции обычно хорошие.

При резекциях легких, проведенных в Тартуской республиканской клинической больнице по поводу кругловых очагов, осложнений не наблюдалось. У 1 больного отмечен рецидив.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hirsch, W. — Lungenkrankheiten im Röntgenbild. Leipzig, 1958.
2. Davis, E. W., Peabody, J. W., Katz, S. J. — Thorac. Surg., 1956, 32, 728—735.
3. Steinbrück, P. — Diagnostik der Lungentuberkulose und anderer Lungenkrankheiten. Berlin, 1960.
4. Волин, Е. М. — Грудная хир., 1961, 3, 50—54.
5. Крымова, К. Б. — Грудная хир., 1959, 6, 56—63.
6. Савицкий, А. И. — Рак легкого. Москва, 1957.
7. Семеновский, М. Л. — Грудная хир., 1960, 5, 86—89.
8. Углов, Ф. Г. — Резекция легких. Москва, 1950.
9. Углов, Ф. Г. — Рак легкого. Москва, 1959.
10. Шанина, В. А. — Грудная хир., 1961, 6, 69—72.
11. d'Abreu, A. L. — A Practice of Thoracis Surgery. London, 1958.
12. Baló, J. — Lungenkarzinom und Lungenadenom. Budapest, 1959.
13. Пирогов, А. И., Максимов, И. А. — Вестник хир., 1963, 5, 15—20.
14. Герасименко, Н. И. — Сегментарная и субсегментарная резекция у больных туберкулезом. Москва, 1960.

15. Марков, Н. И. — Вестник хир., 1962, 9, 3—10.
16. Дипичин, П. Г. — Грудная хир., 1962, 3, 108—109.
17. Караванов, А. Г., Волчек, В. М. — Хирургия, 1963, 8, 42—43.
18. Лукомский, Г. И., Евстратова, К. И. — Грудная хир., 1961, 4, 105—109.
19. Малков, В. Д. — Грудная хир., 1962, 3, 105—109.
20. Мергольд, Д. П. — Грудная хир., 1961, 1, 104—107.
21. Неймарк, И. И. — Грудная хир., 1960, 3, 37—42.
22. Фирсова, П. П., Майсюк, А. П., Никоноров, А. И. — Хирургия, 1962, 12, 28—33.
23. Паншина, А. П. — Хирургия, 1962, 1, 135—136.
24. Северов, В. С., Уварова, О. А., Земякова, З. С., Янчевская, А. А., Дубровский, А. В. — Вестник хир., 1963, 4, 14—17.
25. Щукарева, Н. К. — Грудная хир., 1959, 4, 91—94.
26. Соловьева, И. П., Лукомский, Г. И. — Вестник хир., 1963, 4, 89—90.
27. Софинский, Н. А. — Хирургия, 1962, 1, 134—135.
28. Бакулев, А. Н., Колесникова, Р. С. — Хирургическое лечение гнойных заболеваний легких. Москва, 1961.
29. Осипов, Б. К. — Хирургия, 1963, 8, 8—11.

KOPSU ÜMARKOLLETE DIAGNOSTIKAST JA RAVIST

A. Rulli, H. Raaga

Resümee

Kuni viimase ajani peeti ümarkoldeid kopsudes healoomulisteks infiltraatideks või tuumori metastaasideks. Alles kopsuresektsooni arenedes sai võimalikuks nende histoloogiline uurimine ning selgus, et suur osa neist on pahaloomulised primaarsed kopsukasvaja

Vabariiklikus Tartu Kliinilises Haiglas on viimastel aastatel kopsu ümarkollete tõttu tehtud kopsuresektsoone 21 haigel. Kuuel juhul osutus eemaldatud ümarkolle tuberkuloomiks, ühel juhul krooniliseks põletikuliseks protsessiks ja 14 juhul tuumoriks. Tuumoritest oli 10 primaarset kopsuvähki.

Kopsus esinevate ümarkollete puhul selgub diagnoos sageli alles pärast operatsiooni, seepärast tuleb neid vaadelda kui pahaloomulisi kasvaja

ZUR DIAGNOSTIK UND BEHANDLUNG VON RUNDHERDEN IN DER LUNGE

A. Rulli, H. Raaga

Zusammenfassung

Noch vor kurzem wurden Rundherde in den Lungen für gutartige Infiltrate oder für Metastasen von bösartigen Tumoren gehalten. Erst die Lungenresektion machte ihre histologische Untersuchung möglich, wobei es sich herausstellte, daß es sich hier meist um bösartige primäre Lungengeschwülste handelt.

Im republikanischen klinischen Krankenhaus zu Tartu wurden in den letzten Jahren an 21 Patienten mit Rundherden in der Lunge Lungenresektionen vorgenommen. In 6 Fällen erwies sich der herausgeschnittene Herd als Tuberkuloma, in einem Fall als chronischer Entzündungsprozess und in 14 Fällen als Tumor. Von den Tumoren waren 10 primäre Lungenkarzinome.

Da bei Rundherden in der Lunge die Diagnose oft erst nach der Operation gestellt werden kann, ist es notwendig, diese als bösartige Geschwülste zu behandeln und einen chirurgischen Eingriff vorzunehmen.

РЕЗЕКЦИЯ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ ЛЕГОЧНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Э. К. Кама, У. В. Креегимяз, А. А. Талихярм
Республиканский противотуберкулезный диспансер
(гл. врач — Э. К. Кама)

Хирургический метод в комплексном лечении легочного туберкулеза занимает в настоящее время видное место. Антибактериальное лечение дает хорошие результаты лишь при инфилтративных и диссеминированных формах туберкулеза. В лечении казеом, циррозов и многих кавернозных форм первое место принадлежит хирургическому вмешательству. За последние годы как в Советском Союзе, так и за границей среди фтизиохirurgических вмешательств первое место заняли разные виды резекций легкого, в частности, так называемые, экономные резекции, тогда как коллапсотерапии придается второстепенное значение (1, 2, 3, 4 и др.).

В Таллинской городской туберкулезной больнице первая резекция легкого по поводу легочного туберкулеза произведена в 1955 г. Однако в 1955—1960 гг. метод резекционной терапии не нашел широкого применения из-за большого числа осложнений как во время операций, так особенно в послеоперационный период. Причиной этого были недостаточное обследование и подготовка больных перед операциями, отрицательное влияние местной анестезии, отсутствие точной тактики ведения послеоперационного периода и др.

С 1960 г. стали использовать аппарат УКД-60, а в конце того же года был внедрен комбинированный эндотрахеальный наркоз с управляемым дыханием. Ближайшие результаты операций улучшились; это дало возможность значительно расширить показания к резекции легкого. В 1960—1962 гг. в отдельных случаях встречались еще серьезные осложнения как во время операции, так и в ближайший послеоперационный период (воздушная эмболия, сердечно-сосудистый коллапс, бронхиальные свищи и т. д.). Постооперационная смертность была сравнительно высокой (5 летальных случаев из 41 оперированных), что можно

объяснить недостаточным знанием операционной техники и отсутствием опыта.

За последнее время центром хирургического лечения больных легочным туберкулезом стало отделение легочной хирургии Республиканского противотуберкулезного диспансера (бывшая Таллинская городская туберкулезная больница), где проводят примерно 80% всех резекций легкого в Эстонской ССР. В отделении имеется 75 коек, операционный блок соответствует современным требованиям, послеоперационные палаты имеют централизованное снабжение кислородом.

Благодаря комбинированному эндотрахеальному наркозу с управляемым дыханием и применению аппарата УКЛ-60 резекции легкого стали безопасными, длительность операций сократилась, осложнения встречаются крайне редко (1, 2, 5, 6, 7 и др.). Поэтому резекции легкого по поводу легочного туберкулеза у нас стали наиболее избранным методом.

В настоящей статье отражен опыт проведения 200 различных резекций легкого, выполненных с января 1962 по март 1964 г. Количество и виды операций по годам приводятся в таблице 1.

Таблица 1

Количество и виды операций по годам

Годы	Операции				
	всего	пульмон-эктомии	лобэк-томии	экономн. резекции	плеврэктомии вместе с экономн. резекцией
1962	45	2	6	34	3
1963	113	—	14	97	2
1964 (март)	42	3	7	32	—
Итого:	200	5	27	163	5

Все больные, которым предстоит оперативное лечение, подвергаются основательному клиническому исследованию (функциональное состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем, печени, почек, надпочечников, состояние трахеобронхиального дерева и далее).

По литературным данным, при наличии лекарственной устойчивости БК к противотуберкулезным препаратам (8,9 и др.), эффективность хирургического лечения падает и учащаются количество осложнений. Мы не считаем оперативное лечение противопоказанным при наличии устойчивости БК к основным противотуберкулезным препаратам; в таких случаях больным назначают препараты второго ряда.

Многие авторы одной из основных причин возникновения бронхиальных свищей и эмпием считают наличие туберкулезного бронхита (1, 3, 10, 11 и др.). Поэтому мы производим трахеобронхоскопию каждому больному и приступаем к оперативному вмешательству только при излечении туберкулезного бронхита.

Оперированные нами больные были следующих возрастов: до 20 лет — 9, 21—30 лет — 79, 31—40 лет — 73, 41—50 лет — 30, 51—60 лет — 9 человек.

По формам туберкулеза больные распределялись следующим образом: инфильтративный туберкулез в фазе распада — 118, диссеминированный туберкулез в фазе распада — 27, фиброзно-кавернозный туберкулез — 32, туберкуломы — 18, эмпиемы плевры — 5.

Все оперированные больные длительное время получали антибактериальное лечение; у части из них применялась коллапс-терапия. Из оперированных больных двусторонний туберкулезный процесс зарегистрирован в 48% случаев. Длительность заболевания составляла в основном от 5 до 10 лет. Всего произведено 113 правосторонних и 87 левосторонних резекций, у 2 больных — этапные двусторонние резекции с интервалом в 2 месяца.

При анализе нашего материала, как и у ряда других авторов (1, 8, 12 и др.), выявилась строгая зависимость между частотой осложнений после операции и интенсивностью антибактериальной терапии в предоперационный период. В настоящее время для стабилизации туберкулезного процесса всегда предпринимаем длительное и рациональное антибактериальное лечение.

При экономных резекциях легкого мы всегда применяем аппарат УКЛ-60, стремясь удалить патологический очаг в пределах анатомического сегмента легкого. При лобэктомиях и пульмонэктомиях элементы корня легкого обрабатываем отдельно. Использование указанного аппарата значительно сокращает время операции, упрощает ее технику и сводит до минимума возможность возникновения бронхиальных свищей. В ходе операции достигается герметичность шва, что способствует быстрому и полному расправлению резецированного легкого, а также предупреждает возможность развития эмпиемы плевры (1, 6, 13, 14, 15 и др.). Для расправления легкого в послеоперационный период используем аспирацию через дренажи, введенные в плевральную полость, системой Субботина или периодические отсасывания через каждые 2—3 часа. С 5—6 дня для расправления легкого больным назначаем активные дыхательные упражнения, применяя для раздувания камеру волейбольного мяча, 2—3 раза в день по 10—15 минут.

В тех случаях, когда не удается полностью расправить резецированное легкое, через 3—4 недели производим верхнюю 4—5-реберную торакопластику для ликвидации остаточной по-

лости. Торакопластика применяется и при наличии туберкулезных очагов в оставшейся после резекции части легкого. Некоторые авторы (3, 4, 7, 16 и др.) рекомендуют при более обширных резекциях легкого производить одновременно и корригирующую торакопластику. Мы считаем такую тактику нецелесообразной, поскольку при этом увеличивается травма и, кроме того, необходимость в торакопластике чаще всего возникает позже. По нашим данным, торакопластика была произведена у 17 больных для ликвидации остаточной полости, а у 13 — из-за наличия туберкулезных очагов в оставшейся части легкого.

В некоторых случаях в послеоперационный период для уменьшения остаточной полости и предупреждения обострения туберкулезного процесса мы считаем целесообразным наложение пневмоперитонеума.

Все больные после операции получают, как правило, длительное антибактериальное лечение, при этом строго учитываем наличие устойчивости БК к антибактериальным препаратам.

Пневмония является грозным и одним из опаснейших осложнений ближайшего послеоперационного периода. По данным П. М. Кузюковича (13), тяжелая, иногда и двусторонняя пневмония, вместе с сердечно-легочной недостаточностью встречалась у 4,7% оперированных больных. Мы диагностировали пневмонию у 4 из 200 оперированных (2%). Во всех случаях пневмонию удалось быстро купировать.

Бронхиальные свищи с эмпиемой были обнаружены у 5 больных, причем у 4 из них возникла необходимость в связи с указанным осложнением в оперативном вмешательстве. У всех 5 больных до операции был диагностирован туберкулезный бронхит, плохо поддающийся лечению и устойчивость туберкулезных микобактерий к стрептомицину и фтивазиду. По литературным данным (1, 3, 10, 11, 15 и др.), основной причиной возникновения бронхиальных свищей и эмпием является также наличие туберкулезного бронхита и устойчивости БК к антибактериальным препаратам.

Обострения туберкулезного процесса были отмечены у 7 больных, причем все они имели устойчивость к стрептомицину и фтивазиду. Стремление сохранить дыхательную поверхность и избыточно-экономная резекция явились одной из причин обострения туберкулезного процесса. Это подтверждается и многими авторами (5, 17 и др.). 96,5% оперированных больных выписалось из больницы выздоровевшими (табл. 2).

Все оперированные больные после выписки из стационара направлены на санаторное и длительное антибактериальное лечение.

Результаты лечения

Таблица 2

Вид резекции	Количество случаев	Постоперационные осложнения		Ближайшие результаты лечения	
		летальность	бронхиальные свищи и эмпиемы	обострение процесса	выздоровление
Пулumonэктомия	5	—	1	1	4
Лобэктомия	27	—	1	1	26
Экономная резекция	163	—	3	5	158
Плеврэктомия вместе с экономной резекцией	5	—	—	—	5
Итого:	200	—	5(2,5%)	7(3,5%)	193(96,5%)

Выводы

1. Резекция легкого в комбинации с рациональной антибактериальной терапией дает высокую эффективность при лечении больных с кавернозными формами туберкулеза.

2. Комбинированный эндотрахеальный наркоз с управляемым дыханием создает необходимые условия для внутригрудных операций, что дает возможность расширить показания к оперативным вмешательствам.

3. Применение аппарата УКЛ-60 значительно упрощает оперативную технику, уменьшает оперативную травму, сокращает длительность операции, обеспечивает герметичность шва легочной ткани и бронхов, а также предупреждает возникновение осложнений.

4. Осложнения после операций (бронхиальные свищи, эмпиемы) чаще всего возникают у больных с туберкулезным эндо-бронхитом и при наличии устойчивости к антибактериальным препаратам; обострения туберкулеза, как правило, связаны с неполным удалением патологического очага.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богуш, Л. К. — Пробл. туб., 1962, 3, 16—21.
2. Герасименко, Н. И. — Сегментарная и субсегментарная резекция легких у больных туберкулезом. Москва, 1960.
3. Амосов, Н. М. — Пневмонэктомия и резекция легкого при туберкулезе. Москва, 1957.
4. Overholt, R. — Dis. of Chest, 1952, 1, 33—49.
5. Кульчинский, П. Е. — Тезисы докладов Всесоюзного совещания по хирургическому лечению туберкулеза. Москва, 1962, 23—24.
6. Северов, В. Е. — Пробл. туб., 1960, 4, 100—102.
7. Chamberlain, Y. M. — Am. J. Surg., 1955, 89, 3, 673—686.
8. Каландадзе, З. Ф., Копейко, И. П., Семенкин, Г. А. — Пробл. туб., 1962, 6, 48—51.
9. Брикманис, Э. П. — Вопр. туб., V., Рига, 1962, 203—208.
10. Герасименко, Н. И. — Хирургия, 1957, 6, 155—157.
11. Карпинишан, К., Богдан, Т. Т., Скурей, А. — Грудная хирургия, 1963, 1, 106—110.
12. Marion, L., Marchese, J., Alguersperse, J. — Rev. Tuberc., 1960, 24, 9—10, 999—1025.
13. Кузюкович, П. М. — Резекция легких при туберкулезе. Автореф. канд. дисс. Минск, 1962.
14. Березовский, К. К. — Тезисы докладов Всесоюзного совещания по хирургическому лечению туберкулеза. Москва, 1962, 43—44.
15. Barth, N. — Z. Tuberk., 1960, 116, 1—3, 83—90.
16. Краулис, В. Ю. — Вопр. туб., V., Рига, 1962, 195—201.
17. Мамолат, А. С., Розенберг, Г. И. — Пробл. туб., 1962, 2, 15—20.

KOPSURESEKTSIOON KOPSUTUBERKULOOSIHAIGEIL

E. Kama, U. Kreegimäe, A. Talihärm

Resümee

Artiklis analüüsitakse 200 «UKL» aparaadi abil tehtud kopsureseksiooni tulemusi kopsutuberkuloosihageil. Kõik operatsioonid tehti endotrahheaalse narkoosiga.

«UKL» aparaadi kasutamine lühendab tunduvalt operatsiooni kestust, lihtsustab operatsiooni tehnilist läbiviimist ja vähendab bronhiaaluuriste tekke võimalust, kuna tagab hermeetilise õmb-luse.

Bronhiaaluuriseid koos empüemiga esines 5 haigel (2,5%), tuberkuloosse protsessi ägenemist täheldati 7 haigel (3,5%). Operatsioonijärgset letaalsust ei esinenud.

Kopsureseksioon «UKL» aparaadiga koos antibakteriaalsete preparaatide kasutamisega annab kõrge raviefekti kopsutuberkuloosihagete ravis.

RESECTION OF THE LUNG IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

E. Kama, U. Kreegimäe, A. Talihärm

Summary

200 cases of lung resection with the "UKL" apparatus are analysed. All the operations were performed with endotracheal anaesthesia.

The introduction of the "UKL" apparatus considerably shortens the duration of the operation. The operation itself is technically simplified. The occurrence of bronchial fistulas is reduced due to a hermetic seam.

Thus only in 5 cases (2.5%) bronchial fistulas with empyems were observed. In 7 cases (3.5%) the disease became acuter. There were no cases of postoperative mortality.

The resection of the lung with the "UKL" apparatus combined with antibacterial drugs has a good effect in the treatment of pulmonary tuberculosis.

О ДИНАМИКЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ КОЖИ К ТУБЕРКУЛИНУ И О ЕЕ СВЯЗИ С УЛЬТРАФИОЛЕТОВОЙ РЕАКТИВНОСТЬЮ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗНЫМ МЕНИНГИТОМ

Л. Ю. Мазер

Эстонский институт экспериментальной и клинической медицины АМН СССР
(дир. — проф. П. А. Боговский)

В клинической практике чувствительность кожи к туберкулину определяют как общеизвестную специфическую реакцию для выявления туберкулеза. По литературным данным, на туберкулиночувствительность оказывают влияние многие факторы, в том числе общее состояние больного и степень интоксикации (1, 2, 3, 4, 5, 6 и др.).

О туберкулиночувствительности кожи при туберкулезном менингите в связи с изменениями общего состояния больных имеется сравнительно мало данных. Низкую туберкулиночувствительность у тяжелых больных туберкулезным менингитом описывают Р. И. Кенс (7) и Taylor (8). Высокую туберкулиночувствительность в фазе излечения туберкулезного менингита отмечали Р. И. Кенс (7) и Polgar (9).

Мало данных имеется в литературе и о связи специфической и неспецифической реактивности. Одним из показателей неспецифической реактивности, по рекомендации некоторых авторов (10, 11), считается определение чувствительности кожи к ультрафиолетовым лучам.

В доступной нам литературе имеются данные о том, что отдельные авторы применяли параллельно определение чувствительности кожи к туберкулину и ультрафиолетовой (у/ф) реактивности. По данным В. Н. Сухарева (12), у туберкулезных больных отмечается высокая туберкулиночувствительность и низкая у/ф-реактивность. Schröder (13) отмечает некоторое совпадение у/ф-реактивности и туберкулиночувствительности кожи.

Учитывая то обстоятельство, что литературные данные относительно чувствительности кожи к туберкулину при туберкулезном менингите недостаточны, и что данных о связи специфической реактивности с неспецифической, то есть у/ф-реактивности

у больных туберкулезным менингитом найти не удалось, целью настоящей работы было:

1) провести наблюдение над динамикой чувствительности кожи к туберкулину у больных туберкулезным менингитом в зависимости от тяжести общего состояния больных;

2) получить сравнительные данные соотношений о чувствительности кожи к туберкулину с показателем неспецифической реактивности — у/ф-реактивностью у больных туберкулезным менингитом.

Исследованию подвергались 27 больных туберкулезным менингитом в возрасте от 17 до 46 лет. Исследования проводились в динамике, у каждого больного 5—7 раз. Больные находились на лечении в течение 7—12 месяцев. Для лечения использовали стрептомицин внутримышечно, в отдельных случаях и эндолумбально, фтивазид, салюзид и ПАСК.

Туберкулиновые пробы производились по методике Манту с применением градуированных туберкулиновых проб (14, 15, 16, 17). Использовался сухой очищенный туберкулин, изготовленный Ленинградским научно-исследовательским институтом вакцин и сывороток. Туберкулиновые пробы производились на коже предплечья. Положительными считались разведения, которые вызывали эритему диаметром 5—10 мм.

У/ф-реактивность кожи определяли по методике биодозиметрии И. Ф. Горбачева (18) и Dahlfeld (19). В качестве источника ультрафиолетового излучения применяли портативный кварцевый аппарат ПРК-4. У/ф-реактивность определяли на передней поверхности кожи предплечья. При оценке у/ф-реактивности учитывались время латентного периода появления эритемы в минутах, интенсивность эритемы и биодозы.

Результаты исследования

Динамика чувствительности кожи к туберкулину у обследованных больных туберкулезным менингитом изменялась в двух направлениях:

1. У 14 больных (I группа) положительную туберкулиновую пробу получили в начале периода лечения на разведение туберкулина 10^{-5} — 10^{-7} . Клиническая картина общего состояния этих больных показала среднюю тяжесть. Начиная с 1 месяца лечения общее состояние быстро улучшилось, в связи с чем повысилась и туберкулиночувствительность кожи. К концу 1 месяца лечения этих больных мы получили положительную туберкулиновую пробу на разведение 10^{-10} — 10^{-12} . С улучшением клинического состояния еще увеличилась туберкулиночувствительность кожи. Так, на 4—6 месяцах лечения у больных этой группы мы получили положительную туберкулиновую

пробу на разведение 10^{-13} — 10^{-18} , в среднем на 10^{-16} . Такая высокая туберкулиночувствительность сохранялась у больных и после прекращения лечения.

2. У 13 больных (II группа) в начале периода лечения туберкулиновая проба была положительной на разведение 10^{-3} — 10^{-5} . По клинической картине больные этой группы были в гораздо более тяжелом состоянии, чем в I группе. В первые месяцы лечения при общем тяжелом состоянии у них была отмечена низкая туберкулиночувствительность. На 1 месяце лечения туберкулиновая проба была положительной на разведение 10^{-5} — 10^{-6} (у больных I группы — разведение 10^{-10} — 10^{-12}). Туберкулиновая реакция была слабовыраженной до тех пор, пока больные находились в тяжелом состоянии. После улучшения клинического состояния, в среднем на 4 месяц лечения, отметили увеличение чувствительности кожи к туберкулину на разведение до 10^{-7} — 10^{-10} , в среднем на 10^{-9} . В дальнейшем туберкулиночувствительность кожи еще увеличивалась. На 7—10 месяц лечения она была положительной на разведение 10^{-13} — 10^{-17} , в среднем на 10^{-15} .

У 17 больных туберкулезным менингитом параллельно с туберкулиночувствительностью определяли и у/ф-реактивность кожи. Исследования показали, что изменение динамики у/ф-реактивности протекало в том же направлении, что и динамика туберкулиночувствительности кожи. В начале периода лечения у больных при общем тяжелом состоянии у/ф-реактивность, так же как и туберкулиночувствительность кожи, была низкой. По улучшению клинического состояния оба показателя увеличились.

У больных I группы, которые в начале периода лечения находились в сравнительно лучшем состоянии и у которых чувствительность кожи к туберкулину увеличилась раньше, чем у больных II группы, было отмечено более ранее и быстрое увеличение у/ф-реактивности.

Следует отметить, что изменение показателей чувствительности кожи к туберкулину и у/ф-реактивности происходили совершенно одновременно у 11 больных. У 5 больных в начальном периоде лечения изменение туберкулиночувствительности кожи временно отставало от увеличения у/ф-реактивности. У 1 больного наблюдали отставание у/ф-реактивности от увеличения туберкулиночувствительности кожи. В период клинического излечения, на 5—8 месяце лечения, у 11 обследованных больных при устойчивом высоком уровне у/ф-реактивности отметили дальнейшее увеличение туберкулиночувствительности кожи. У 6 больных на 7—8 месяце лечения отметили некоторое падение у/ф-реактивности в сторону нормализации, в то время как чувствительность кожи к туберкулину осталась на высоком уровне или даже увеличилась. Последние наблюдения указы-

вают на увеличение туберкулезной аллергии после клинического излечения.

В связи с ухудшением клинического состояния больных в течение лечебного процесса отметили и временное уменьшение чувствительности кожи к туберкулину и у/ф-реактивности, а после улучшения клинического состояния эти показатели реактивности увеличились. При этом у некоторых больных изменения показателей реактивности наступили раньше, чем изменения клинического состояния.

Подводя итоги настоящей работы, можно сказать, что чувствительность кожи к туберкулину находится в существенной зависимости от общего состояния больных. При тяжелом общем состоянии туберкулиночувствительность кожи низкая. Следовательно, туберкулиновая проба не всегда правильно отражает заражение туберкулезом и наличие туберкулезного процесса в организме. Последнее обстоятельство следует учитывать в клинической практике при оценке результатов туберкулиновых проб, в частности у больных в состоянии тяжелой интоксикации.

То обстоятельство, что в период выздоровления от туберкулезного менингита отмечалось крайнее увеличение туберкулиночувствительности, указывает на оформление высокого аллергического состояния после излечения. При выписке больных после лечения и назначения санаторного лечения надо учитывать наличие аллергического состояния после ликвидации клинических симптомов туберкулезного менингита.

Сравнение туберкулиночувствительности кожи и у/ф-реактивности показало, что неспецифическая и специфическая реактивности тесно связаны между собой, протекают параллельно и, по-видимому, влияют друг на друга.

Выводы

1. У больных туберкулезным менингитом с тяжелым общим состоянием чувствительность кожи к туберкулину в начале периода лечения сравнительно низкая (положительная реакция по Манту на разведение 10^{-3} — 10^{-7} , в среднем на 10^{-5}).

2. При улучшении клинического состояния больных туберкулиночувствительность увеличивается, достигая крайне высокого уровня к моменту ликвидации клинических проявлений болезни (положительные туберкулиновые пробы на разведение туберкулина 10^{-13} — 10^{-18} , в среднем на 10^{-16}).

3. Изменения чувствительности кожи к туберкулину, как показателя специфической реактивности организма, у больных туберкулезным менингитом протекают одинаково с показателем неспецифической реактивности — ультрафиолетовой реактив-

ностью, что указывает на их тесную взаимную связь и взаимодействие.

4. Туберкулиновые пробы кожи находятся в зависимости от общего состояния организма больных, что необходимо учитывать в клинической практике при оценке результатов туберкулиновой реакции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Модель, Л. М. — Пробл. туб. 1937, 7, 8—23.
2. Модель, Л. М. — Вегетативные дисфункции и нарушения обмена при туберкулезе. Москва, 1944.
3. Модель, Л. М., Сидельникова, Е. Ф. — Туберкулинодиагностика. Москва, 1947.
4. Равич-Щербо, В. А. — Пробл. туб., 1946, 2, 15—29.
5. Мачан, Н. М. — Пробл. туб., 1947, 3, 41—46.
6. Scadding, J. G. — Tubercle, 1956, 6, 371—380.
7. Кенс, Р. И. — Врач. дело, 1953, 3, 739—742.
8. Taylor, K. B. — Tubercle, 1954, 6, 126—141.
9. Polgar, G. — Schweiz. Z. Tuberk., 1957.
10. Шефер, Д. Г., Белугин, А. А., Хилевский, К. В. — Врач. дело, 1955, 2, 1223—1224.
11. Анинкин, М. Н., Варшавер, Н. С. — В кн.: Основы физиотерапии. Москва, 1950, 174—202.
12. Сухарев, В. Н. — Кожная чувствительность к ультрафиолетовым лучам и значение ее в терапии кожных заболеваний. Сочи, 1940.
13. Schröder, K. — Z. Tuberk., 1959, 114, 1—2, 60—67.
14. Шмелев, Н. А. — Сов. медицина, 1953, 8, 22—27.
15. Jensen, E. — Beitr. Klinik Tuberk., 1955, 113, 6, 403.
16. Guld, J. — Acta tuberc. scand., 1954, 30, 1—2, 16—36.
17. Казарновская, М. С. — Врач. дело, 1950, 8, 741—742.
18. Горбачев, И. Ф. — Светолечение. Физиотерапия практического врача. Москва, 1928.
19. Dahlfeld, C. — Strahlentherapie, 1924, 15, 75—95.

NAHA TUBERKULIINITUNDLIKKUSE DÜNAAMIKAST JA SELLE SEOSEST ULTRAVIOLETTREAKTIIVSUSEGA TUBERKULOOSSE MENINGIIDI HAIGETEL

L. Maser

Resümee

Naha tuberkuliinitundlikkust ja selle seost mittespetsiifilise reaktiivsuse näitajaga — ultraviolettreaktiivsusega — uuriti dünaamiliselt 27 täiskasvanul tuberkuloosse meningiidi haigel. Rakendati gradueeritud tuberkuliinireaktsioonide meetodikat ja Gorbatšev-Dahlfeldi biodosimeetria meetodit.

Uurimiste tulemused näitasid, et naha tuberkuliinitundlikkuses ja ultraviolettreaktiivsuses esineb tuberkuloosse meningiidi puhul

märgatavaid nihkeid, mis kulgevad samasuunaliselt. Haiguse algperioodis haigete kliiniliselt raske üldseisundi puhul olid naha tuberkuliinitundlikkus ja ultraviolettreaktiivsus madalad (positiivsed reaktsioonid tuberkuliini lahjendustele 10^{-3} — 10^{-6}). Haigete kliinilise seisundi paranemisel esines nii naha tuberkuliinitundlikkuse kui ka ultraviolettreaktiivsuse tõus. Haiguse rekonvalesentsstaadiumis täheldati mõlema näitaja ülemääraast kõrgenemist (positiivsed reaktsioonid tuberkuliini lahjendustele 10^{-13} — 10^{-18}). Haigete kliinilise seisundi halvenemisel ravi-perioodi vältel ilmnas mõlema reaktiivsuse näitaja langus ja haigete kliinilise seisundi paranemisel nende märgatav tõus.

ON THE DYNAMICS OF TUBERCULIN SENSITIVITY OF SKIN AND ITS RELATION TO ULTRAVIOLET REACTIVITY IN PATIENTS WITH TUBERCULOUS MENINGITIS

L. Maser

S u m m a r y

Tuberculin sensitivity of skin and its relation to the indices of non-specific — ultraviolet — reactivity were dynamically studied in 27 adult patients with tuberculous meningitis. The method of graduated tuberculin reactions and the Gorbachev-Dahlfeld method of biodosimetry were applied.

The results of the study revealed considerable shifts both in tuberculin sensitivity of skin and ultraviolet reactivity in patients with tuberculous meningitis. The shifts were found to develop in the same direction. In the case of clinically severe general condition of the patient in the initial period of the disease the tuberculin sensitivity of skin and ultraviolet reactivity were low (positive reactions with tuberculin in 10^{-3} — 10^{-6} dilutions).

A rise in tuberculin sensitivity as well as ultraviolet reactivity of the patients was noted during the improvement of their clinical condition.

In the recovery stage of the disease excessive rises of both indices were observed (positive reactions with tuberculin in 10^{-13} — 10^{-18} dilutions).

In the course of treatment the worsening of the clinical condition of the patients was accompanied by a fall of both indices and the improvement of their clinical condition — by a considerable rise.

О ДИНАМИКЕ РЕЗИДУАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПЕРЕНЕСШИХ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ МЕНИНГИТ

Л. М. Сильдвер

Кафедра педиатрии (зав. — доц. Л. М. Керес) медицинского факультета
Тартуского государственного университета

Несмотря на большие успехи, достигнутые современной медициной в лечении больных туберкулезным менингитом, вопросы о тяжелых последствиях этой болезни, лечении и позднейшей динамике резидуальных расстройств остаются актуальными. В настоящее время, по сравнению с исследованиями о позднейших изменениях у перенесших туберкулезный менингит в детском возрасте, в литературе значительно больше встречается данных о ближайших результатах лечения детей, больных туберкулезным менингитом.

Мнения авторов, исследовавших неврологические резидуальные расстройства, относительно изменений расстройств моторики после менингита, расходятся. Часть авторов /М. П. Похитонова (1), Л. В. Макарова-Потоцкая (2), Э. М. Назарова (3)/ считает, что прогноз к заметному улучшению моторных функций конечностей или полному их восстановлению у детей — благоприятный; В. П. Чернюк (4), В. Н. Крицкий (5) и Л. М. Яковлева (6), напротив, подчеркивают, что моторные расстройства из неврологических нарушений являются наиболее устойчивыми. Т. И. Покровская (7), В. Н. Крицкий (5), Л. М. Яковлева (6) и Danon-Boileau (8) утверждают, что нарушения слуха, появившиеся в период лечения, не имеют тенденции к ликвидации. Л. М. Яковлева (6) и Т. И. Покровская (7) указывают также, что наблюдающееся понижение зрения носит стабильный характер, а из исследований Т. В. Макеевой (9), М. С. Вороновой-Шабановой (10) и Rohanka (11) следует, что восстановление зрения у детей возможно и в отдаленном периоде.

Данные об изменениях симптоматической эпилепсии, возникающей во время заболевания туберкулезным менингитом или как позднейшее расстройство, приводит только В. Н. Криц-

кий (5). Причем по катamnестическим исследованиям автора эпилепсия — это стойкое остаточное явление.

Из резидуальных расстройств психики в литературе мало внимания уделяется позднейшей динамике расстройств интеллекта после перенесенного менингита. Катamnестически отмечены, как постепенное понижение интеллекта (6, 12, 13), восстановление расстройств (2, 14), а также и олигофрения (12), развивающаяся в отдаленный период.

Из 353 больных из южных районов Эстонской ССР, находившихся на лечении в Тартуской городской клинической больнице в 1948—1960 гг., выздоровело 182. Из них 174 человека через 1—12 лет после окончания лечения были обследованы катamnестически — $\frac{1}{3}$ через 1—4 года и $\frac{2}{3}$ спустя 5—12 лет со времени заболевания туберкулезным менингитом. При проведенном обследовании выяснилось, что 58% перенесших туберкулезный менингит выздоровели и у 42% были обнаружены различные остаточные явления.

Неврологические нарушения были отмечены всего у 31%, из них только неврологические — у 17%; психические расстройства — всего у 25%, из них только психические — 11%. Неврологические нарушения, комбинированные с психическими обнаружены у 14% всех выздоровевших.

Неактивный туберкулезный процесс при рентгеновском просвечивании отмечен только у 2 обследованных с диссеминированным туберкулезом легких, наблюдавшимся во время заболевания менингитом. Все остальные обследованные, в том числе и с милиарной или диссеминированной формами туберкулеза легких, выздоравливали. У 18 из выздоровевших больных в период заболевания туберкулез легких клинически не наблюдался, при повторном исследовании признаков туберкулеза грудной клетки также не было обнаружено.

Центральный гемипарез церебрального происхождения, отмеченный при катamnестическом обследовании у 19 перенесших менингит, только у 3 больных после лечения в клинике остался без изменений; у 16 обследованных спастический гемипарез был с различными изменениями: расстройства моторики конечностей исчезли у 5, спастичность регрессировала у 4 и прогрессировала у 7 выздоровевших. При обследовании выяснилось, что обратное развитие центрального гемипареза и значительное улучшение или восстановление моторных функций конечностей встречалось преимущественно у детей раннего и дошкольного возраста, получавших лечение стрептомицином, ПАСК и фтивазидом. При лечении только стрептомицином расстройства прогрессировали или же оставались без изменений. Результаты исследований позволяют сделать вывод, что в ликвидации или обратном развитии центрального гемипареза решающим является полный антибактериальный метод лечения и что при лечении стрепто-

мицином, ПАСК и фтивазидом появляются менее обширные и более обратимые поражения мозга, чем при использовании только одного стрептомицина. Как снижение остроты зрения, так и ухудшение слуха продолжались в течение 5—12 лет после перенесения менингита без существенных изменений.

У обследованных, у которых во время катamnестического обследования наблюдалась симптоматическая эпилепсия (3%), у одного ребенка судороги появились уже во время заболевания менингитом, а в 5 случаях — через 2—3 года после выписки из больницы. В части случаев эпилептические припадки участились через 5 лет после перенесения менингита, а у некоторых — характер припадков и их частота в течение 3—6 лет оставались без изменений.

Жалоб на головные боли при выписке из больницы ни у одного из выздоровевших не было. Приступы головных болей, появившиеся через 2—10 лет после перенесения менингита, наблюдались при катamnестическом обследовании в 5% случаев. При пневмоэнцефалографическом исследовании у всех больных эпилепсией и страдающих головными болями были установлены органические повреждения — в частности расширение III и IV желудочков мозга и спайки мозговых оболочек различной обширности. Таким образом, с большой вероятностью можно связать возникновение эпилептических припадков и резидуальных головных болей с гидроцефалией и спаечными изменениями мозговых оболочек. Через год после проведения пневмоэнцефалографии были получены данные от 5 больных о прекращении у них головных болей. Таким образом, пневмоэнцефалография при наличии головных болей, возникших в результате менингита, имеет лечебное действие. Прекращение головных болей, очевидно, обусловлено уменьшением субарахноидальных спаек и улучшением циркуляции спинномозговой жидкости. В литературе отсутствуют данные о пневмоэнцефалографическом исследовании больных, страдающих головными болями после перенесенного туберкулезного менингита и о возможных результатах лечения головных болей с помощью пневмоэнцефалографии.

У 1 больной (девочки) при менингите, осложненном идиотией, как отдаленное неврогормональное расстройство, наступило преждевременное половое созревание. Ранний пубертет появился в возрасте 6 лет, через 4 года после перенесения менингита. У остальных больных половое созревание происходило нормально.

Отставание в умственном развитии при катamnестическом обследовании было отмечено у 13% обследованных. Выяснилось, что после прекращения лечения менингита умственное развитие больных с расстройствами интеллекта протекало различно. Отставание ликвидировалось с достижением нормального уровня развития ребенка в $\frac{1}{4}$ случаев; у части больных степень ум-

ственного отставания со временем значительно уменьшалась, хотя в единичных случаях олигофрения развивалась и в период перенесения менингита. В большинстве же случаев понижение интеллекта усиливалось с возрастом ребенка.

Заключение

Исследование динамики неврологических и психических резидуальных расстройств у перенесших в детском возрасте туберкулезный менингит показало, что отдаленные результаты лечения во многом отличаются от состояния больных по окончании его. После перенесения менингита особенно изменяются расстройства моторики конечностей, а также расстройства интеллекта. Симптоматическая эпилепсия, головные боли и преждевременный пубертет развивались как отдаленные расстройства у большей части обследованных через 2—4 года, в единичных случаях — через 8—10 лет после перенесения менингита. Учитывая результаты исследований, можно предположить, что после прекращения активного туберкулезного процесса, в центральной нервной системе происходит дальнейшее затяжное развитие энцефалопатии. Учитывая результаты катamnестического обследования, необходима диспансеризация перенесших в детском возрасте туберкулезный менингит, кроме фтизиатра, также неврологом и психиатром. Это дало бы возможность лечить уже имеющиеся расстройства, а также возможно ранее диагностировать и лечить возникновение неврологических и психических поражений после перенесенного менингита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Похитонова, М. П. — Пробл. туб., 1959, 5, 22—27.
2. Макарова-Потоцкая, Л. В. — Туберкулезный менингит у детей и его последствия. Автореф. канд. дисс., Куйбышев, 1961.
3. Назарова, Э. М. — Ж. невропатол. и психиатр., 1957, 7, 820—824.
4. Чернюк, В. X. — Туберкулезный менингит у детей, его течение, лечение и исходы. Автореф. докт. дисс., Харьков, 1958.
5. Крицкий, В. X. — Пробл. туб., 1961, 5, 29—35.
6. Яковлева, Л. М. — Катamnез детей, перенесших туберкулезный менингит. Автореф. канд. дисс. Харьков, 1960.
7. Покровская, Т. И. — Сов. здравоохран. Киргизии, 1956, 5, 30—33.
8. Dapou-Boileau, H. — Encephale, 1954, I, 72—92.
9. Макеева, Т. В. — Динамика патологии органа зрения при туберкулезном менингите у детей в условиях лечения новыми антибактериальными препаратами. Автореф. канд. дисс., Алма-Ата, 1957.
10. Воронова-Шабанова, М. С. — Лечение детей, больных туберкулезным менингитом. Автореф. докт. дисс. Саратов, 1959.
11. Rohanka, P. — Rozhl. tuberk., 1959, 9, 678—685.

12. Heuyer, G. — Rev. neurol., 1954, 90, 6, 712—770.
13. Лapidес, М. И. — Психические нарушения при туберкулезном менингите у детей и подростков. Автореф. докт. дисс. Москва, 1960.
14. Елуфимова, В. Ф. — Клинические формы туберкулезного менингита у детей, их исходы и отдаленные результаты при лечении стрептомицином, ПАСК и фтивазидом. Автореф. канд. дисс., Москва, 1961.

LAPSEEAS TUBERKULOOSSET MENINGIITI PÕDENUTE RESIDUAALNÄHTUDE DÜNAAMIKA

L. Sildver

Resümee

Uuriti 174 lapseas tuberkuloosset meningiiti põdenut, neist leiti 1—12 a. pärast meningiidi ravi lõppemist 42%-l mitmesuguseid neuroloogilisi ja psüühilisi residuaalnähte. Katamnestilisel uurimisel selgus, et ravi lõppemisel täheldatud residuaalsetest häiretest eriti tserebraalset päritolu hemiparees meningiidijärgsel perioodil mitmeti muutus — likvideerus, regresseerus või progresseerus. Meningiidi põdemise ajal kujunenud vaimse arengu mahajäämus pärast ravi lõppemist aastate jooksul vähenes ja isegi taandarenes või püsis praktiliselt muutusteta, kuid oligofreeniat kujunes ka tuberkuloosse meningiidi järgsel perioodil. Seevastu sümptomaatiline epilepsia, peavalud ja enneaegne puberteet olid kujunenud hiliskahjustusena, enamikul 2—4 aastat, üksikjuhtudel 8—10 aastat pärast meningiidist paranemist. Uurimise tulemusi arvestades tekib vajadus kõiki lapseas tuberkuloosset meningiiti põdenuid lisaks ftisiaatrilisele dispanseerimisele aktiivselt uurida ja jälgida ka neuroloogi ja psühiaatri poolt — eesmärgiga ravida olemasolevaid häireid ning vältida hiliskahjustuste kujunemist ja progresseerumist, hiliskahjustusi varakult diagnoosida ja ravida.

ÜBER DIE DYNAMIK DER FOLGEN BEI DEN IM KINDESALTER AN DER MENINGITIS TUBERCULOSA ERKRANKTEN

L. Sildver

Zusammenfassung

Es wurden Untersuchungen an 174 im Kindesalter an der Meningitis tuberculosa Erkrankten angestellt, von denen man bei 42% im Verlauf von 1—12 Jahren nach Abschluß der Behandlung verschiedene neurologische und psychische Folgen feststellte. Bei der katamnestischen Untersuchung stellte es sich heraus, daß

von den nach Abschluß der Behandlung beobachteten Folgen besonders die spastische Hemiparese in der der Meningitis folgenden Periode mannigfaltigen Veränderungen unterlag — sie wurde liquidiert, schritt fort oder wies einen Rückgang auf.

Die während der Meningitis entstandene geistige Zurückgebliebenheit verminderte sich im Laufe der Jahre und verschwand vollständig oder sie blieb unverändert. Die Oligophrenie entstand auch während der der Meningitis tuberculosa folgenden Periode. Dagegen kamen symptomatische Epilepsie, Kopfschmerzen und pubertas praecox als spätere Schädigungen meistens 2—4 Jahre, in Einzelfällen auch 8—10 Jahre nach der Heilung vor.

Aus den Ergebnissen der Untersuchungen geht die Notwendigkeit hervor, alle im Kindesalter von der Meningitis Befallenen nicht nur von der Tuberkulosefürsorge zu erfassen, sondern sie auch vom Psychiater und Neurologen zu untersuchen und einer beständigen Kontrolle zu unterstellen, mit dem Ziel, vorhandene Beschwerden zu heilen, dem Entstehen neuer Schädigungen und dem Fortschreiten derselben vorzubeugen, bei späteren Schäden rechtzeitig die Diagnose stellen und sie in Behandlung nehmen zu können.

DIE HEILSTÄTTE FÜR TUBERKULOSEKRANKE JUGEND IN DZIERZAZNO — POLEN

Włodzimierz Dworak

1954—1963 Direktor des Jugend-sanatoriums in Dzierżazno, Polen

In der Polnischen Volksrepublik wird die Jugend einer besonders sorgfältigen Behandlung unterzogen. Als daher das Ministerium für Gesundheitswesen nach dem letzten Weltkrieg die Bekämpfung der Tuberkulose vornahm, wurde es für zweckmäßig erkannt, besondere Heilanstalten für die tuberkulosekranke Jugend einzurichten, damit der jugendliche Patient nicht nur die Möglichkeit hat, zeitgenössisch behandelt zu werden, sondern dort auch die Bedürfnisse seines jugendlichen Alters berücksichtigende Verhältnisse vorfindet. Es wurden Sanatorien mit allgemeinbildenden Schulen und später auch mit Fachschulen eröffnet. Außerdem organisierte man in diesen Anstalten berufsbildende Kurse.

Die größte Anstalt dieser Art ist in Polen das Sanatorium für die männliche Jugend in Dzierżazno bei Gdansk. Das Sanatorium zählt 45 Betten. Die Patienten hier sind Jünglinge im Alter von 15—20 Jahren, Schüler der drei sich hier befindenden Schulen, und zwar: des allgemeinbildenden Lyzeums und der zwei Fachschulen — der Radiotelevisionsmonteurschule und der Landwirtschaftsschule.

Die Behandlung umfaßt alle zur Zeit angewandten Methoden des modernen konservativen und chirurgischen Heilverfahrens bei der Lungentuberkulosebekämpfung.

Die Gruppierung einer so großen Zahl von Jünglingen, die zwar das gleiche Alter, Temperament und dasselbe Krankheitsbild haben, aber ein verschiedenes intellektuelles Niveau, verschiedenartige Interessen und Lebensziele, wie auch eine ungleiche Dynamik des Krankheitsprozesses besitzen, verlangte ein ausgedehntes Organisationsschema, das jedoch ein übersichtiges Ganzes bildet. Ein besonderer Platz in diesem Schema gehört den Rehabilitations- und Erziehungsfragen.

Die Heilanstalt zählt 5 Abteilungen. Jeder von diesen Abteilungen werden Kranke zugeteilt, die ein gemeinsames Ganzes

bilden. Zwei Abteilungen umfassen Schüler der beiden Fachschulen und zwei Abteilungen Schüler des allgemeinbildenden Lyzeums. Eine Abteilung (die chirurgische) übernimmt zwar die Schüler aller drei Schulen, doch sind es vorwiegend liegende Patienten, die eine individuelle Lehrmethode benötigen und daher ebenfalls ein Ganzes bilden. In einer der beiden Abteilungen, wo die Schüler der Fachschulen gruppiert sind, befinden sich minderjährige Knaben, in der anderen volljährige. Die Lyzealschüler sind ähnlich untergebracht worden.

Da man Patienten mit akutem Krankheitsprozeß anders beschäftigen muß als diejenigen, die sich in einem mehr stabilisierten Zustand befinden, werden sie in drei Gruppen, sogenannte Ränge eingeteilt. Der erste Rang umfaßt liegende Patienten mit unregelmäßigem Krankheitsprozeß, der dritte Rang Patienten in stabilisiertem Krankheitszustand. Im zweiten Rang befinden sich Kranke im Mittelzustand. Zu den Patienten des ersten Ranges gehören die Schüler des allgemeinbildenden Lyzeums. Ihr Unterricht findet in den Krankenzimmern statt, wo sich jeweils die Schüler nur einer Klasse befinden. Diese Schüler lernen liegend.

Die Kranken aus dem zweiten Range besuchen das Lyzeum, manche von ihnen dürfen mit Erlaubnis der Ärzte auch als zukünftige Schüler der Fachschulen am Berufsunterricht teilnehmen. Die Letztgenannten werden unter denjenigen ausgewählt, die Absicht haben, in der Fachschule zu lernen, jedoch die Lernfähigkeit in dieser Schule erst nach einem oder zwei Monaten, d.h. nach Zurücktreten der vorübergehenden Krankheitsverschärfung beginnen können. Der Stundenplan für die Schüler-Patienten des zweiten Ranges ist dem des dritten Ranges ähnlich, doch dürfen diese Schüler seltener von den Lehrern gefragt werden, und zwar ein- bis zweimal wöchentlich, während die Schüler des dritten Ranges einige mal täglich antworten können. Die Schüler der Fachschule haben in dieser Gruppe keinen praktischen Unterricht; also haben die Schüler des zweiten Ranges eine mehr passive und die des dritten Ranges eine mehr aktive Beschäftigungstherapie. Der dritte Rang, der die zahlreichste Pfléglingsgruppe umfaßt, erlaubt den Schülern im vollen Maße am Unterricht sowohl des Lyzeums wie auch der beiden Fachschulen teilzunehmen.

Der Schulunterricht ist die grundsätzliche Rehabilitationsform der jugendlichen Tuberkulosekranken. Jedoch entspricht sie in dieser Hinsicht nicht gänzlich den Bedürfnissen. Ein Teil der ins Sanatorium kommenden Jugend ist schon, trotz des jugendlichen Alters, beruflich tätig gewesen, die anderen beenden erst die Grundschule, wobei ihnen die Wahl eines Berufes erst bevorsteht. Für diese Jugend ist entsprechender Werkunterricht im Rahmen der Beschäftigungstherapie organisiert worden.

Der Beschäftigungsradius in diesen Zirkeln und Werkstätten

ist weit und gibt den Schülern Kenntnisse im Bereich der Mechanik, Geistesarbeit, Kunst, Sanitätswesen, Astronomie (die Anstalt hat ein eigenes Fernglas), Musik und sogar Spielleitung. Die Typ-Programme sind nur minimal den Sanatoriumverhältnissen entsprechend adaptiert worden. Unsere Absicht ist auf diese Weise die Wahl des künftigen Berufes zu erleichtern, da die Probe gleichzeitig eine interessante Beschäftigung und ein praktisches Kriterium der Zukunftsabsichten ist.

Die Rehabilitationsabteilung ist eng mit einer anderen — in einem Sanatorium für die Jugendlichen ebenso wichtigen Abteilung, und zwar der Erziehungsabteilung — verbunden. Die Aufgaben dieser Abteilung sind:

- 1) Maximale Linderung der für den Heilungsprozeß ungünstigen Erscheinungen wie Sehnsucht nach Hause, Familie, nahen Menschen, Gegenständen, Tätigkeiten, Gewohnheiten usw.

- 2) Beseitigung der Furcht vor Eingriffen, der Krankheit selbst und ihrer Folgen.

- 3) Erweckung heiterer Stimmungen, die helfen, Gedanken von Sorgen und Krankheit abzulenken.

- 4) Hilfeleistung bei Lösung von Lebensproblemen und Beseitigung der möglichen im Leben vorkommenden Komplikationen der jungen Pfléglinge.

- 5) Erzeugung eines Sicherheitsgefühls und des Vertrauens zu allen, die im Sanatorium tätig sind.

- 6) Die harmonische Beeinflussung des Pfléglings durch das Anstaltspersonal, mit dem er in nähere Berührung tritt.

- 7) Aufrechthaltung einer Zusammenarbeit zwischen Schulen, Rehabilitationsabteilung (Werkstätten) und den Krankenabteilungen.

Jeder Erzieher hat sein Fachgebiet und leitet die Tätigkeit hier planmäßig.

Von besonderer Wichtigkeit ist es ein Kriterium zu finden, welches dem Pflegepersonal festzustellen erlaubt, ob die Anstrengungen den lernenden Patienten vom gesundheitlichen Standpunkt ausgehend nicht zu groß sind und nicht etwa die Heilungsergebnisse beeinträchtigen. Diesem Zweck dient die Beurteilungsmethode, die wir in Form von Testen durchführen. Diese Untersuchungen beginnen wir vor dem Unterricht und setzen sie dann nach drei, vier, fünf usw. Stunden fort. Die erhaltenen Ergebnisse haben erwiesen, daß unsere Schulprogramme und Stundenpläne keine negativen Erscheinungen wie Überanstrengung des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit, der Beobachtungsgabe usw. verursachen. Gleichzeitige Untersuchungen von Puls, Temperatur, Atem und des Allgemeinbefindens sind ohne pathologischen Befund geblieben. Die Wahl der den Ermüdungsgrad bestimmenden Teste wird zusammen mit dem Anstaltspsychologen getroffen. Außerdem führt man genaue klinische Untersuchungen

durch, die vor allem auf dem Vergleich der Behandlungsergebnisse bei den lernenden und den nichtlernenden Patienten beruhen. Dabei wird darauf achtgegeben, daß der Charakter und die Größe der Krankheitsveränderungen in den zu vergleichenden Gruppen ähnlich sind. Außerdem werden periodische vergleichende Lungentätigkeitsuntersuchungen durchgeführt.

Weiter werden die Ergebnisse einer solchen Untersuchung angeführt. Man verglich die Heilungsergebnisse der Lyzeal- und Fachschüler und der nichtlernenden Patienten. In allen Gruppen befanden sich Jungen derselben Behandlungsperiode und aus demselben Sanatorium.

Das Alter der Kranken schwankte zwischen 17 und 24 Jahren bei den Lyzealschülern [Klasse XI], zwischen 26—25 Jahren bei den Fachschülern und zwischen 16 bis 25 Jahren bei den Nichtlernenden. Das Durchschnittsalter betrug 19 Jahre in der Lyzealgruppe und der Nichtschüler und 18 Jahre bei den Fachschülern.

Die Dynamik des Krankheitsprozesses war ebenfalls in allen drei Gruppen ähnlich: Lungeninfiltrat im fibromatösen Stadium bei 35% der Lyzealschüler, 31% der Fachschüler und 37% der Nichtlernenden. Die übrigen Patienten hatten Lungeninfiltrate im infiltrativen, cavernoesenden Stadium oder im Ausstreuungsstadium. Die Krankheitsdauer reichte von einem Monat bis zu 14 Jahren bei Lyzealschülern, bis 11 Jahren bei den Fachschülern und bis 9 Jahren in der Kontrollgruppe.

Die Kranken wurden aus ganz Polen versammelt, wobei 54% der Lyzealschüler, 44% der Fachschüler und 56% der Nichtlernenden aus Städten kamen. Vor der Ankunft ins Sanatorium waren 10% der Lyzealschüler, 7% der Fachschüler und 9% der Nichtlernenden nicht behandelt worden. Die übrigen Patienten hatten schon Antibiotika, vorwiegend Hydroxyd, PAS und Streptomycin eingenommen.

Mit Tuberkulosekranken waren 40% der Lyzealschüler, 29% der Fachschüler und 33% der Nichtlernenden früher in Berührung gekommen. Wie ersichtlich, ist das Untersuchungsmaterial in allen drei Gruppen ähnlich, sowohl in Hinsicht auf den Charakter des Prozesses wie auch hinsichtlich der Umstände, die in der dem Sanatorium vorgehenden Periode Einfluß auf den Heilungsverlauf haben konnten.

Das Behandlungsverfahren war bei allen das gleiche, doch war bei den Schülern der Schulunterricht in das Tagesprogramm mit eingeschaltet, wogegen die nichtlernende Gruppe die Werkstatt der Beschäftigungstherapie besuchte oder am Zirkelunterricht teilnahm. Diese Beschäftigungen der Letztgenannten hatten in großem Maße einen freiwilligen Charakter, da die Schüler nur von den Erziehern und Werkstattinstructoren beaufsichtigt wurden.

Die Untersuchung zeigte folgende aus der Tabelle ersichtliche Ergebnisse:

Tabelle 1

	Blutkörper- senkungs- reaktion		Lungen- fassungs- vermögen		Tuberkel- bakterien +		Gewichtszunahme kg/Monat	Bedeutende Besserung Rtg.	Klinische Besserung	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach			bedeu- tende	große
Lyzealschüler 100 Pers. = 100%	6/14	3/7	3800	4300	14%	0	0,213	73%	23%	72%
Fachschüler 64 Pers. = 100%	6/13	4/8	3500	4000	6%	0	0,380	76%	32%	44%
Nichtlernende 100 Pers. = 100%	11/21	5/11	3500	4000	20%	6%	0,480	77%	17%	75%

Die erhaltenen Angaben zeigen, daß die Behandlungsergebnisse in allen Gruppen ähnlich sind, in der Schülergruppe jedoch ein höherer Prozentsatz der bedeutenden klinischen Besserung und eine volle Bazillenlosigkeit vorkommen. Dieser Unterschied, obgleich er nicht groß ist, weist doch darauf hin, daß in solchen Fällen, wo die Behandlung gute Ergebnisse prognostiziert, eine bedeutende Besserung gerade bei den lernenden Jungen eintritt. Es erscheint ohne Zweifel, daß ein Tagesprogramm, das den Schulunterricht berücksichtigt, bessere Behandlungseffekte ergibt. Das Bewußtsein, Kenntnisse zu erwerben, die das gestellte Lebensziel zu erreichen ermöglichen, das eigene Wertgefühl und das Bewußtsein einer Gemeinschaftszugehörigkeit mit Gesunden, die Möglichkeit einer Schritthaltung mit gesunden Altersgenossen wie auch die Freude wegen der ausgeführten nützlichen Arbeit — das alles schafft sehr günstige Bedingungen für eine Sanatoriumbehandlung und verstärkt bedeutend sowohl die pharmakologische wie auch die chirurgische Therapie.

Dabei ermöglicht der Schulunterricht verschiedene Formen des jugendlichen Sichauslebens und veranlaßt bei diesen Schülern eine bessere Befolgung der Anstaltsordnung als bei der im Sanatorium behandelten nichtlernenden Jugend. Dies hat bessere Hei-

lungsergebnisse zur Folge. Der Schulbesuch dient auch dem Zweck, einem jungen, temperamentvollen Patienten den langen Aufenthalt im Sanatorium besser ertragen zu helfen, denn trotz der vielen Methoden, deren Ziel ist, Abwechslung in der Tagesordnung zu schaffen, ist das Leben in einer Anstalt für junge Menschen, die stets zur Regsamkeit, zu Plan- und Beschlußänderungen und dergleichen Neigung haben, doch lästig.

Von den der Beobachtung unterzogenen Patienten verließen das Sanatorium auf eigenen Wunsch und noch vor Beendigung des Heilverfahrens sieben nichtlernende Jungen, zwei Lyzealschüler und ein Schüler der Fachschule. Dabei verließen uns die Lyzealschüler erst nach dem Erhalten des Reifezeugnisses.

Wenn wir nun die Angaben der Behandlungsergebnisse analysieren, bemerken wir in den Schülergruppen, hauptsächlich bei den Lyzealschülern, eine kleinere Gewichtszunahme. Der Grund hierfür scheint in einer intensiveren Anstrengung im letzten Schuljahr vor und während der Matura zu liegen. Da wir es beabsichtigten, den Beeinflussungsgrad des Lernens auf die Heilungseffekte festzustellen, nahmen wir zu unseren Untersuchungen Schüler der letzten Klasse, in der sie sich zu einer größeren Anstrengung als in den übrigen Klassen aufschwingen mußten. Durchschnittlich genommen nehmen die Schüler an Gewicht zu, manche sogar bis zu 1,250 kg monatlich.

Wenn wir die beim Vergleich der lernenden und nichtlernenden Pflingstgruppen erhaltenen Ergebnisse kristallisieren, kommen wir zu nachfolgenden Schlußfolgerungen:

1) Die Einschaltung des Schulunterrichts in das Tagesprogramm des Sanatoriums erweist sich für die Schuljugend als günstig und vertieft die Effekte der pharmakologischen Therapie.

2) Der Unterricht ist während des Heilstättenaufenthalts nicht nur ein günstig auf den Geisteszustand des Patienten wirkender Faktor, sondern er erfüllt auch die Rolle einer Psycho- und Beschäftigungstherapie.

3) Der Schulunterricht in den Sanatoriumsverhältnissen beschleunigt die Stabilisation des jungen Patienten und ist die geeignetste Rehabilitationsform der lungentuberkulosekranken Jugend.

SANATOORIUM TUBERKULOOSIHAIGETELE NOORUKITELE DZIERZAZNOS (POOLA)

Wl. Dworak

Resümee

Käesolevas töös esitab autor Poola Rahvavabariigis Dzierzaznos (Gdanski ligidal) asuva tuberkuloosisanatooriumi organisatoorsed põhimõtted.

Sanatooriumis, mis on ette nähtud noormeestele 15—20 aasta vanuses, on 450 voodikohta. Patsiendid on selles sanatooriumis avatud kolme kooli, ühe üldharidusliku lütseumi ja kahe kutsekooli — raadio-televisioonimontööre ettevalmistava kooli ja põllumajandusliku kooli õpilased. Õppetöö toimub Haridusministeeriumi poolt koostatud programmi alusel ja koolides õpetavad üldharidusliku kooli õpetajad. Vastavalt koolile jaotatakse patsiendid eri rühmadesse. Arstide, õdede, kasvatajate ja õpetajate tegevus on omavahel koordineeritud.

Haigusprotsessi dünaamikat arvesse võttes koostatakse patsientidele erinevad päevaplaanid ning kooliprogrammid. Eraldatakse kolm põhirühma, kellele nähakse ette erinevad tegevusplaanid. Aktiivse protsessiga haigete õpetamine toimub palatites, mis ühtlasi täidavad ka klasside aset. Õpilaste paigutusaste tehakse täpselt kindlaks vastavate testide abil.

Ravitulemusi võrreldi mitteõppivate patsientide omadega, kusjuures jõuti alljärgnevate järeldusteni:

1) õppetöö lülitamine sanatooriumi päevaprogrammi avaldas koolinoorsoole soodsat mõju, süvendades farmakoloogilise teraapia efektiivsust;

2) õppetöö mõjub sanatooriumis viibimise ajal soodsalt patsiendi vaimsele seisundile ja täidab ka psüühilise ning tööteraapia ülesandeid;

3) õppetöö sanatooriumi tingimustes kiirendab noore patsiendi stabiliseerumist ja on tuberkuloosihaige noorsoo sobivaimaks rehabilitatsioonivormiks.

САНАТОРИЙ В DZIERZAZNO (ПОЛЬША) ДЛЯ ЮНОШЕЙ, БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Вл. Дворак

Резюме

В работе автор приводит организационные основы туберкулезного санатория в Польской Народной Республике в Dzierzazno (в окрестности Гданьска). В санатории, назначенном для юношей в возрасте от 15 до 20 лет, имеется 450 мест. Пациенты являются учениками трех школ, открытых в этом санатории: 1 общеобразовательный лицей и 2 профессиональные школы — радио-телевизионно-монтерского и сельскохозяйственного направления. Занятия проводятся по программам, составленным министерством просвещения, преподавателями — работниками ведомства просвещения. Ученики соответственно профилю школы сгруппированы в особые отделения.

Деятельность врачей, медицинских сестер, воспитателей и учителей координируется. В зависимости от динамики процесса болезни пациенты имеют различное распределение и разное количество учебных часов. Различают 3 основные группы, для которых разрабатываются особые программы занятий. Обучение пациентов с активным процессом происходит в палатах, которые одновременно также являются классами. Распределение учеников проводят точно на основании соответствующих текстов.

При сравнении результатов лечения с результатами пациентов, не посещавших школу, пришли к следующим заключениям:

1) включение школьного обучения в программу санаторного дня для молодежи школьного возраста полезно и усугубляет результаты фармакологического лечения;

2) обучение во время пребывания в санатории является не только полезным фактором, влияющим на психику пациента, но и выполняет также роль психотерапии, как равно и терапии занятий;

3) школьное обучение в санаторных условиях ускоряет жизненную стабилизацию молодого пациента и является самой лучшей формой реабилитации молодежи, при заболевании туберкулезом легких.

О Г Л А В Л Е Н И Е

Предисловие	3
Э. И. Тюри, М. Э. Тюри, М. А. Сепп, Х. Х. Кару. О применимости зараженных интратестикулярно морских свинок в качестве модели для химиотерапевтических опытов с фтивазидоустойчивыми микобактериями туберкулеза	5
E. Türi, M. Türi, M. Sepp, H. Karu. Intratestikulaarselt nakatatud merisigade kasutamisest mudelina kemoterapeutilisteks katseteks ftivaasiidiresistentsete tuberkuloositekitajatega. Resümee	8
E. Türi, M. Türi, M. Sepp, H. Karu. On the use of guinea pigs inoculated intratesticularly as a model for chemotherapeutic experiments with phthivazide — resistant tubercle bacilli. Summary	9
Э. И. Тюри, А. Э. Барло. О чувствительности лабораторных методов диагностики туберкулеза при исследовании больных, леченных фтивазидом	10
E. Türi, A. Barlo. Tuberkuloosi laboratoorsete diagnoosimismeetodite tundlikkusest ftivasiidiga ravitud haigete uurimisel. Resümee	12
E. Türi, A. Barlo. On the sensitivity of laboratory methods of diagnosing tuberculosis in the investigation of patients treated with phthivazide. Summary	13
Л. Э. Яннус. Вирулентность высокоустойчивых к стрептомицину штаммов микобактерий туберкулеза	14
L. Jannus. Kõrge streptomütsiiniresistentsusega Mycobacterium tuberculosis'e tüvede virulentsus. Resümee	18
L. Jannus. Virulence of high streptomycin-resistant strains of Mycobacterium tuberculosis. Summary	18
С. Х. Лаанес, Х. А. Силласту. О макроскопических изменениях в органах при экспериментальном туберкулезе у тиреоидэктомированных морских свинок	19
S. Laanes, H. Sillastu. Organite makroskoopilistest muutustest türeoidktomeeritud merisigadel eksperimentaalse tuberkuloosi puhul. Resümee	24
S. Laanes, H. Sillastu. On macroscopic changes in the organs of thyreoidectomized guinea pigs in experimental tuberculosis. Summary . .	24
С. Ф. Сибуль. О действии аэроионов отрицательного и положительного зарядов на течение экспериментального туберкулеза на основе морфологических изменений	25
S. Sibul. Negatiivse ja positiivse laenguga aeroioonide toimest eksperimentaalse tuberkuloosi kulusse morfoloogiliste muutuste põhjal. Resümee	33

S. Sibul. The influence of negatively and positively charged aeroions on the course of experimental tuberculosis on the basis of morphological changes. Summary	34
Я. Х. Хаапанен. Об определении ПАСК в сыворотке крови и моче и клиническое значение его	35
J. H. Haapanen. PAS'i määramisest vereseerumis ja uriinis ning selle kliiniline tähtsus. Resümee	44
J. H. Haapanen. Determination of PAS in serum and urine and its clinical significance. Summary	44
A. A. Рейнвальд, Э. Д. Соколова. К возрастным особенностям инактивации гидразида изоникотиновой кислоты	45
A. Reinvald, E. Sokolova. Isonikotiinhappe hüdrasiidi inaktiveerumise ealisi iseärasusi. Resümee	51
A. Reinvald, E. Sokolova. Zu den vom alter bedingten Besonderheiten der Inaktivierung von Isonikotinsäurehydrazid. Zusammenfassung	51
H. Sillastu. Serum proteinogram as the index of the reactivity of the organism in patients with pulmonary tuberculosis	52
H. Sillastu. Vereseerumi proteinogramm organismi reaktiivsuse näitajana kopsutuberkuloosihageil. Resümee	62
X. A. Силласту. Протеннограмма сыворотки крови как показатель реактивности организма у больных туберкулезом легких. Резюме	63
X. A. Силласту, М. О. Аллик, А. А. Румм, Т. М. Вайник. Об изменениях белков сыворотки крови у больных туберкулезом легких при применении буферного раствора ТРИС-ЭДТА-борная кислота	64
H. Sillastu, M. Allik, A. Rumm, T. Vainik. Vereseerumi valkude muutustest kopsutuberkuloosihageil TRIS-EDTA-boorhappe puhverlahuse kasutamisel. Resümee	69
H. Sillastu, M. Allik, A. Rumm, T. Vainik. On the changes in serum proteins in patients with pulmonary tuberculosis when TRIS-EDTA-boric acid buffer solution is used. Summary	70
T. M. Вайник, А. А. Румм, М. О. Аллик, Х. А. Силласту, Сравнительные данные об изменениях белков сыворотки крови у больных туберкулезом легких при применении буферного раствора с меди-налом и вероналом и буферного раствора ТРИС-ЭДТА-борная кислота	71
T. Vainik, A. Rumm, M. Allik, H. Sillastu. Võrdlevaid andmeid seerumi-valkude muutustest kopsutuberkuloosihageil medinaal-veronaal ja TRIS-EDTA-boorhappe puhverlahuse kasutamisel. Resümee	78
T. Vainik, A. Rumm, M. Allik, H. Sillastu. Comparative data on the changes in serum proteins in patients with pulmonary tuberculosis in case of the use of medinal-veronal and TRIS-EDTA-boric acid buffer solutions. Summary	79
Э. А. Раукас. Изменения минерального обмена у больных туберкулезом легких	80
E. Raukas. Mineraalide ainevahetuse muutus kopsutuberkuloosihagetel. Resümee	85

E. Raukas. Die Veränderung des Mineralienstoffwechsels bei Tuberkulosekranken. Zusammenfassung	86
Ю. Ю. Вязи. Некоторые аспекты электролитного и водного обменов у хирургического больного (в связи с резекцией легкого, в основном у больных легочным туберкулезом)	87
J. Väli. Mõningaid vee ja elektrolüütainevahetuse aspekte kirurgilisel haigel (seoses kopsuresektiooniga peamiselt kopsutuberkuloosigaigetel). Resümee	93
J. Väli. On some aspects of water and electrolyte metabolism in a surgical (in connection with pulmonary resection, chiefly in patients with pulmonary tuberculosis). Summary	94
X. A. Силласту, В. А. Поолак. О содержании сиаловой кислоты в сыворотке крови у больных туберкулезом легких	95
H. Sillastu, V. Poolak. Siaalhappe sisaldusest vereseerumis kopsutuberkuloosigaigil. Resümee	99
H. Sillastu, V. Poolak. On the content of sialic acid in blood serum in patients with pulmonary tuberculosis. Summary	100
P. Tani. On pulmonary sarcoidosis and various biopsy methods in its diagnosis	101
P. Tani. Kopsusarkoidoosist ja erinevate biopsiameetodite osast selle diagnostikas. Resümee	109
П. Тани. О саркоидозе легких и роли различных методов биопсии в его диагностике. Резюме.	110
J. Pättiälä. Über die Behandlung der Lungentuberkulose mit Medikamenten der zweiten Reihe	111
J. Pättiälä. Kopsutuberkuloosi ravist teise rea medikamentidega. Resümee	118
Е. Пяттяля. О лечении легочного туберкулеза медикаментами второго ряда. Резюме	119
Я. Я. Карусоо. Инсулиновая проба как показатель реактивности организма при гормонотерапии туберкулеза легких	121
J. Karusoo. Insuliiniproov kui kopsutuberkuloosigaige organismi reaktiivsuse näitaja hormoonravi korral. Resümee	128
J. Karusoo. Insulin test as an indicator of organism reactivity in patients with pulmonary tuberculosis under hormone therapy. Summary	129
P. Ю. Талимаа. Изменения бронхиальной проходимости при лечении аэрозолями больных туберкулезом легких	130
R. Talimaa. Bronhiaalse läbitavuse muutustest kopsutuberkuloosigaigetil aerosoolravi toimet. Resümee	135
R. Talimaa. Die Bestimmung des expiratorischen Strömungswiderstandes bei Lungentuberkulose im Zusammenhang mit Aerosoltherapie. Zusammenfassung	136
A. M. Рулли, X. Ю. Раага. О диагностике и лечении кругловых очагов легких	137
A. Rulli, H. Raaga. Kopsu ümarkollete diagnostikast ja ravist. Resümee	141

A. Rulli, H. Raaga. Zur Diagnostik und Behandlung von Rundherden in der Lunge. Zusammenfassung	142
Э. К. Кама, У. В. Креегимяэ, А. А. Талихярм. Резекция легких у больных легочным туберкулезом	143
E. Kama, U. Kreegimäe, A. Talihärm. Kopsureseksioon kopsutuberkuloosigaieil. Resümee	148
E. Kama, U. Kreegimäe, A. Talihärm. Resection of the lung in patients with pulmonary tuberculosis. Summary	149
Л. Ю. Мазер. О динамике чувствительности кожи к туберкулину и о ее связи с ультрафиолетовой реактивностью у больных туберкулезным менингитом.	150
L. Maser. Naha tuberkuliinitundlikkuse dünaamikast ja selle seosest ultraviolettreaktiivsusega tuberkuloosse meningiidi haigetel. Resümee	154
L. Maser. On the dynamics of tuberculin sensitivity of skin and its relation to ultraviolet reactivity in patients with tuberculous meningitis. Summary	155
Л. М. Сильдвер. О динамике резидуальных расстройств у перенесших в детском возрасте туберкулезный менингит	156
L. Sildver. Lapseeas tuberkulooset meningiiti põdenute residuaalnähtude dünaamikast. Resümee	160
L. Sildver. Über die Dynamik der Folgen bei den im Kindesalter an der Meningitis tuberculosa Erkrankten. Zusammenfassung	160
Wl. Dworak. Die Heilstätte für tuberkulosekranke Jugend in Dzierzazno — Polen	162
Wl. Dworak. Sanatoorium. tuberkuloosihäigetele noorukitele Dzierzaznos (Poola). Resümee	168
Вл. Дворак. Санаторий в Dzierzazno (Польша) для юношей, больных туберкулезом. Резюме	168

ТРУДЫ ПО МЕДИЦИНЕ X

На эстонском, русском, немецком и английском
языках

Toimetaja H. Sillastu

Korrektorid T. Oltevskaia, Ed. Vääri,

O. Mutt ja R. Tasa

Ladumisele antud 18. I 1965. Trükkimisele antud
27. III 1965. Paber $60 \times 90, \frac{1}{16}$. Trükipoognaid 11 + 3.
kleebist. Arvestuspoognaid 11. Trükiarv 500.
MB-03145. Tellimise nr. 400. Hans Heidemanni nim.
trükikoda. Tartu, Ülikooli 17/19. II.

Hind 80 kop.